

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt

**Retrospektive Auswertung zur Therapie geriatrischer Patienten mit
Sarkomen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Julia Gennen

aus

Köln

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Lars Lindner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Katja Ott

Prof. Dr. Thomas Knösel

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Eric Kampmann

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 31.01.2019

Meinen Eltern,
meinen Schwestern
und meinem Großvater Wilhelm Kirschkamp, der diese Arbeit mit Sicherheit
gern gelesen hätte.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Weichteilsarkome	6
1.1.1	Epidemiologie	6
1.1.2	Stadieneinteilung	8
1.1.3	Diagnostik	10
1.1.4	Prognose	12
1.1.5	Therapie des Weichteilsarkoms	13
1.2	Geriatrische Onkologie	24
1.2.1	Allgemeines	24
1.2.2	Das geriatrische Assessment	29
2	Zielsetzung	34
3	Material und Methoden	35
3.1	Patientenkollektiv	35
3.2	Datenerhebung	35
3.3	Statistische Analyse	37
4	Ergebnisse	37
4.1	Charakterisierung der Population	38
4.2	Kaplan-Meier-Überlebenskurven	47
4.2.1	Einfluss des Geschlechts	47
4.2.2	Einfluss des Body Mass Index (BMI)	48
4.2.3	Einfluss der Sarkom-Entität	49
4.2.4	Einfluss des Differenzierungsgrades	49
4.2.5	Einfluss der Tumorgröße	50
4.2.6	Einfluss der Tumorlokalisation	51
4.2.7	Einfluss des Metastasen-Status zu Therapiebeginn	52
4.2.8	Einfluss des Faktors Erstdiagnose versus Rezidiv	52
4.2.9	Einfluss des Chemotherapie-Regimes	53
4.2.10	Einfluss der Anzahl der Chemotherapie-Zyklen	54
4.2.11	Einfluss der Anzahl der Hyperthermie-Behandlungen	55
4.2.12	Einfluss des Therapieansprechens	56
4.3	Vergleich geriatrischer mit nicht-geriatrischer Population	57
4.3.1	Einfluss des Patientenalters	62
5	Diskussion	64
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	64
5.2	Diskussion der Ergebnisse	65
6	Zusammenfassung	73
7	Anhang	74
7.1	Literaturverzeichnis	74
7.2	Abbildungsverzeichnis	90
7.3	Tabellenverzeichnis	92
7.4	Das geriatrische Assessment (Fels et al., 2010)	93
7.5	Einschlusskriterien der EORTC-Studie (nach (Issels et al., 2010))	97
7.6	Danksagung	98

1 Einleitung

In der vorliegenden Dissertation wird eine retrospektive Analyse des Krankheitsverlaufs älterer Patienten mit Weichteilsarkomen des Erwachsenen durchgeführt. Anhand verschiedener Überlebensanalysen wird die bisherige Therapie dieser Patientengruppe evaluiert, sowohl in Bezug auf wichtige demographische und klinische Parameter als auch in Bezug auf den klinischen Verlauf unter und nach Gabe einer leitliniengerechten Chemotherapie in Kombination mit Regionaler Hyperthermie.

1.1 Weichteilsarkome des Erwachsenen

1.1.1 Epidemiologie

Weichteilsarkome des Erwachsenen sind sehr seltene bösartige Neubildungen, die rund 1% aller malignen Tumoren des Erwachsenen ausmachen (von Mehren et al., 2014). Insgesamt existieren mehr als 50 verschiedene Subentitäten (von Mehren et al., 2014), unter denen Leiomyosarkome, Undifferenzierte Pleomorphe Sarkome und Liposarkome am häufigsten vertreten sind (Ducimetiere et al., 2011, Lawrence et al., 1987). Die Inzidenz der Sarkome in Europa liegt bei 5 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Stiller et al., 2013). Wegen der Seltenheit und der Malignität der Erkrankung ist es für das Gesamtüberleben der Patienten essentiell, in einem spezialisierten Sarkomzentrum leitliniengerecht behandelt zu werden (Perrier et al., 2012, Rossi et al., 2013, Ray-Coquard et al., 2012).

Sarkome können am gesamten Körper auftreten (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014). In 55% der Fälle befinden sie sich an den Extremitäten und am Körperstamm, in 35% im viszeralen bzw. retroperitonealen Raum, und in 10% in der Kopf-Hals-Region (von Mehren et al., 2014).

Die Ätiologie der Sarkome ist weitgehend unklar. Ursächlich für die Entstehung können sowohl genetische Einflüsse als auch Umwelteinflüsse sein, oder auch vorangegangene Virusinfekte oder eine bestehende Immunsuppression des Patienten (Rosenberg, 2013).

Beispielsweise führt die Erkrankung an einer Neurofibromatose Typ I zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Sarkoms (Ferner and Gutmann, 2002). Das Kaposi-Sarkom hingegen ist mit einer Infektion mit dem Humanen Herpesvirus Typ 8 assoziiert (Blauvelt, 1999). Ein weiterer nachgewiesener Risikofaktor für die Entstehung von Sarkomen stellt die ionisierende Strahlung dar (Samartzis et al., 2013), im Speziellen beispielsweise die adjuvante Bestrahlung bei Patientinnen mit Mammakarzinom (Karlsson et al., 1998).

Sarkome werden in Abhängigkeit ihrer Ähnlichkeit zu normalem Gewebe in verschiedene Entitäten unterteilt, wobei die mikroskopische Differenzierung des Tumorgewebes von entscheidender Bedeutung ist (Rosenberg, 2013).

Die folgende Tabelle fasst die häufigsten Sarkomsubentitäten zusammen:

Tabelle 1. Subentitäten der Weichteilsarkome beim Erwachsenen (Ducimetiere et al., 2011, Lawrence et al., 1987)

Subtyp	Relative Häufigkeit
Leiomyosarkom	15 %
Undifferenziertes Pleomorphes Sarkom (UPS)	15 %
Liposarkom	10 - 15 %
Synoviales Sarkom	5 %
Maligner peripherer Nervenscheidentumor	3 - 5 %
Angiosarkom	3 %
Rhabdomyosarkom	3 %
Myxofibrosarkom	2%
Klarzellsarkom	1 %
Alveoläres Weichteilsarkom	1 %

Darüber hinaus differiert die Verteilung der Entitäten abhängig vom Alter der Patienten (Rosenberg, 2013). Beispielsweise finden sich Rhabdomyosarkome vor allem bei Kindern und Synovialsarkome gehäuft bei jungen Erwachsenen. Bei den geriatrischen Patienten ab 65 Jahre treten gehäuft Liposarkome, Leiomyosarkome, Undifferenzierte Pleomorphe Sarkome und Myxofibrosarkome auf (Rosenberg, 2013). Das mediane Alter bei der Erstdiagnose von Sarkompatienten liegt bei 65 Jahren (Rosenberg, 2013).

Bezeichnend für Sarkome ist deren Symptomarmut. Von Schmerzen wird in seltenen Fällen berichtet, meist fällt eine Schwellung des betroffenen Gebietes auf (Clark et al., 2005). Dabei ist z.B. die Funktion der betroffenen Extremität meist noch erhalten (Rosenberg, 2013).

Im Gegensatz dazu klagen Patienten mit abdominellen beziehungsweise retroperitonealen Sarkomen vorrangig über allgemeine abdominelle Beschwerden, die im Schnitt bis zu drei Monate vor Erstdiagnose auftreten (Rosenberg, 2013).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind rund 10% der Sarkome metastasiert. Meist finden sich die Metastasen in der Lunge (Rosenberg, 2013).

1.1.2 Stadieneinteilung

Die Weichteilsarkome des Erwachsenen werden nach der TNM Klassifikation in zugehörige Stadien eingeteilt (Edge and Compton, 2010).

Kaposi-Sarkome, Dermatofibrosarcoma protuberans, Angiosarkome, Desmoidtumoren und Sarkome, deren Ursprung im Gehirn und in Hohlorganen liegt, werden aus der Klassifikation ausgeschlossen (Wittekind, 2010). Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) werden auch in einer eigenen Klassifikation anders eingeteilt (Wittekind, 2010).

In der folgenden Tabelle werden sowohl die TNM Klassifikation als auch die Tumorstadien aufgezeigt.

Tabelle 2. Die TNM Klassifikation und Stadieneinteilung für Sarkome der American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der International Union against Cancer (UICC)

Primärtumor (T) TX T0 T1 T1a T1b T2 T2a T2b	Primärtumor unbekannt Kein Nachweis eines Primärtumors Maximaler Tumordurchmesser 5cm ^a Superfiziell gelegener Tumor Tief gelegener Tumour Minimaler Tumordurchmesser 5cm ^a Superfiziell gelegener Tumor Tief gelegener Tumour
Regionaler Lymphknotenbefall (N) NX N0 N1 ^b	Regionaler Lymphknotenstatus unbekannt Keine regionalen Lymphknotenmetastasen Regionale Lymphknotenmetastasen
Fernmetastasen (M) M0 M1	Keine Fernmetastasen Fernmetastasen
Tumorstadium Stadium IA Stadium IB Stadium IIA Stadium IIB Stadium III Stadium IV	T1a N0 M0 G1, GX T1b N0 M0 G1, GX T2a N0 M0 G1, GX T2b N0 M0 G1, GX T1a N0 M0 G2, G3 T1b N0 M0 G2, G3 T2a N0 M0 G2 T2b N0 M0 G2 T2a N0 M0 G3 T2b N0 M0 G3 [Alle T] N1 M0 [Alle G] [Alle T] [Alle N] M1 [Alle G]

^aSuperfiziell gelegene Tumoren befinden sich ausschließlich suprafaszial ohne

Invasion der Faszie; tief gelegene Tumoren liegen entweder subfaszial, superfaszial mit Invasion der Faszie, oder sowohl suprafaszial als auch subfaszial.

^bNachweis positiver Lymphknoten (N1) in M0 Tumoren = Stadium III.

1.1.3 Diagnostik

Für die Diagnostik, das Staging und das Follow-Up von Sarkomen kommen hauptsächlich die drei Bildgebungstechniken Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) zum Einsatz (Eisenhauer et al., 2009). Für die Beurteilung der Erkrankung im Verlauf sollte nach Möglichkeit das initiale bildgebende Verfahren beibehalten werden, um einen optimalen Vergleich der Ergebnisse zu gewährleisten (Eisenhauer et al., 2009).

Die MRT stellt die diagnostische Bildgebung der Wahl dar bei Extremitäten-Sarkomen (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014).

Beim Einsatz der Computertomographie spielt die Erfassung der relevanten Regionen, die mit einer möglichen weiteren Manifestation des Tumors assoziiert sein können, eine wichtige Rolle (Eisenhauer et al., 2009). Goldstandard hierbei ist die CT des Thorax, des Abdomens und des Beckens (Eisenhauer et al., 2009). Zudem bietet die Applikation von Kontrastmittel die Möglichkeit einer verbesserten Darstellung von Tumoren (Eisenhauer et al., 2009). Sollten aufgrund von Niereninsuffizienz oder Allergien Kontraindikationen gegen eine Computertomographie mit Kontrastmittel bestehen, sind die CT ohne Kontrastmittel, eine MRT oder eine FDG-PET ohne CT Kontrastmittel die Methoden der Wahl (Eisenhauer et al., 2009).

Das FDG-PET hat bislang keinen Einzug in die offiziellen Leitlinien gefunden, wird jedoch vermehrt in der Diagnostik, im Staging und in der Verlaufskontrolle von malignen Tumoren eingesetzt (Eisenhauer et al., 2009). Laut aktueller Studienlage stellt das FDG-PET in diesem Zusammenhang ein qualitativ gleichbedeutendes bildgebendes Verfahren im Vergleich zu einer MRT dar (Park et al., 2016).

Das Therapieansprechen von Sarkomen wird mittels bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) beurteilt (Eisenhauer et al., 2009).

Folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht der RECIST-Kriterien und Einteilungen eines Therapieansprechens:

Tabelle 3. RECIST-Kriterien (nach (Eisenhauer et al., 2009))

RECIST Kriterium	Definition
Komplette Remission (Complete Response, CR)	Keine Zielläsionen mehr vorhanden. Alle pathologischen Lymphknoten müssen auf <1cm verkleinert sein.
Partielle Remission (Partial Response, PR)	Verkleinerung der Summe der Durchmesser aller Zielläsionen um mindestens 30% (im Vergleich zur Summe der anfänglichen Durchmesser).
Progress (Progressive Disease, PD)	Zunahme der Summe der Durchmesser aller Zielläsionen um mindestens 20% (im Vergleich zum kleinsten vorherigen Durchmesser). Zusätzlich Vergrößerung der Durchmesser um insgesamt mindestens 5mm. Das Auftreten neuer Läsionen ist immer ein Progress.
Stabile Erkrankung (Stable Disease, SD)	Weder die Kriterien für eine Partielle Remission (PR) noch für einen Progress (PD) sind erfüllt (im Vergleich zum kleinsten vorherigen Durchmesser).

1.1.4 Prognose

Die Prognose der Sarkome hängt von verschiedenen Faktoren ab. Ausschlaggebend ist unter anderem das histologische Grading, das sich von G1 (gut differenziert) bis G3 (vollständig dedifferenziert) erstreckt (Weitz et al., 2003). Das Grading umfasst den Differenzierungsgrad des Tumors, dessen Mitoserate, den vorhandenen Nekroseanteil und die histologische Subentität (Coindre, 2006).

Des Weiteren spielt der Erfolg der chirurgischen Tumorextirpation eine bedeutende Rolle für die Prognose, die anhand der Tumorlast der Resektionsränder gemessen wird (Weitz et al., 2003). R0-reseziert bedeutet hierbei, dass die Ränder des Präparates tumorfrei sind, R1 deutet auf mikroskopisch detektierbare Tumorreste hin, und bei einer R2-Resektion sind makroskopische Tumorreste am Rand des Präparates erkennbar (Schlag JT et al., 2011).

Weitere Prognosefaktoren sind der histologische Subtyp, das Krankheitsstadium, die Lokalisation und die Größe des Primärtumors (Weitz et al., 2003). Hierbei werden tiefliegende von oberflächlich gelegenen Tumoren und Tumoren <5 cm oder ≥5cm unterschieden (Weitz et al., 2003).

Patienten mit großen Sarkomen (>5-10cm), die in der Tiefe liegen und einen hohen Malignitätsgrad haben, sind durch ein erhöhtes Risiko, an einem Lokalrezidiv bzw. Fernmetastasen zu erkranken, charakterisiert (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014). Sie werden als Hochrisikopatienten eingestuft (Pisters et al., 1996).

Insgesamt liegen für Rhabdomyosarkome und Angiosarkome die schlechteste Prognose unter allen Sarkomsubtypen vor (Schlag JT et al., 2011).

Die Prognose für Patienten, die sich im metastasierten Krankheitsstadium befinden, hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten leicht verbessert (Italiano et al., 2011). Laut aktueller Studienlage ist das Gesamtüberleben von Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium von 10-15 Monate auf heute 15-21 Monate gestiegen (Italiano et al., 2011).

1.1.5 Therapie des Sarkoms

Die Therapie der Sarkome sollte grundsätzlich in spezialisierten Zentren auf interdisziplinärer Basis erfolgen (Perrier et al., 2012, Rossi et al., 2013, Ray-Coquard et al., 2012). Entscheidend hierfür sind die Tumorboards, bei denen erfahrene Chirurgen, Radiologen, Strahlentherapeuten und Systemtherapeuten gemeinsam über einen individuellen Therapieplan für jeden Patienten entscheiden. Dieser sollte anhand der Tumorentität, des Differenzierungsgrades, der Tumorlokalisation, des Tumorstadiums und weiterer Prognosefaktoren für jeden Patienten einzeln ausgearbeitet werden (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014, von Mehren et al., 2014). Laut aktueller Studienlage verbessert dieses Vorgehen signifikant die Chancen des Patienten auf Heilung (Rossi et al., 2013).

1.1.5.1 Chirurgische Therapie des Sarkoms

Gemäß der europäischen und US-amerikanischen Leitlinien stellt die vollständige chirurgische Entfernung des Sarkoms die Grundlage für eine Kuration dar (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014, von Mehren et al., 2014). Besonders bei retroperitonealen (Bonvalot et al., 2009) und abdominellen Sarkomen (Gronchi et al., 2009, Bonvalot et al., 2009) sowie bei Sarkomen der Extremitäten (Gronchi et al., 2010) spielt der chirurgische Erfolg für die lokale Rezidivfreiheit eine entscheidende Rolle.

Goldstandard ist die sogenannte Kompartimentresektion, bei der der gesamte Tumor einschließlich des Gewebes des zugehörigen muskulären Kompartments mit begrenzenden Muskelfaszien und Septen entfernt wird (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014). Besonders relevant ist dies bei Subentitäten, die vermehrt zu Lokalrezidiven neigen, wie zum Beispiel den Myxofibrosarkomen (Haglund et al., 2012).

Auch bei retroperitonealen bzw. abdominellen Sarkomen werden die angrenzenden Organe gemäß einer erweiterten Organresektion mitreseziert (Stojadinovic et al., 2002, Hassan et al., 2004, Stoeckle et al., 2001). Dadurch

konnte eine 5-Jahres-Lokalrezidivfreiheit von insgesamt 48% im Vergleich zu 28% bei alleiniger Tumorentfernung erreicht werden (Gronchi et al., 2009).

Erweiterte Organresektionen gehen jedoch andererseits mit einer gesteigerten Morbidität einher (Bonvalot et al., 2010, Santos et al., 2010). Dies muss vor allem bei undifferenzierten Liposarkomen und weiteren seltenen Entitäten kritisch bewertet werden, da für die Prognose dieser Subentitäten vor allem die Metastasierungsrate ausschlaggebend ist (Gronchi et al., 2015). Zum Beispiel stellen sich Liposarkome im Retroperitoneum bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in 33% der Fälle multifokal dar, wodurch die lokale Kontrolle in den Hintergrund tritt (Tseng et al., 2014). Besonders in der Rezidivsituation ist dies der Fall (Tseng et al., 2014). Ein zusätzlicher Nachteil speziell der Nephrektomie besteht darin, dass eine Applikation möglicherweise notwendiger nephrotoxischer Systemtherapien im Verlauf nicht mehr möglich sein könnte (Mussi et al., 2011, Pasquali et al., 2015).

In Anlehnung an das Prinzip der Kompartimentresektion von Extremitätensarkomen bzw. der erweiterten Organresektion bei retroperitonealen und abdominellen Sarkomen wird auch in der Lokalrezidivsituation versucht, den Tumor in toto zu resektieren (Stoeckle et al., 2001, Neuhaus et al., 2005). Da Sarkome in der Rezidivsituation oft multilokulär auftreten, ist eine erneute chirurgische Intervention jedoch oftmals erschwert (Gronchi et al., 2004, Neuhaus et al., 2005). Durch Vergrößerung des Operationsgebietes konnte bislang keine Prognoseverbesserung verzeichnet werden (Gronchi et al., 2015). Insgesamt sind in der Rezidivsituation des Sarkoms der Differenzierungsgrad des Tumors, die Länge des krankheitsfreien Intervalls und die Tumorbiologie prognostisch besonders wegweisend für das Überleben (Gronchi et al., 2015).

Auch Metastasen der Sarkome können chirurgisch entfernt werden. Dazu müssen bestimmte Kriterien erfüllt sein: Zum einen muss chirurgische Resektabilität bestehen, zum anderen sollte die Metastase in keinem geringeren Zeitraum als einem Jahr nach der Erstdiagnose aufgetreten sein (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014). Laut aktueller Studienlage kann in diesen Fällen durch parenchymsparende chirurgische Metastasektomien ein Dreijahresüberleben von mehr als 50% erreicht werden (van Geel et al., 1996, Billingsley et al., 1999). Laut einer Studie von Blackmon

et al. aus dem Jahre 2009 deuten eine niedrige Anzahl von Metastasen und lange krankheitsfreie Intervalle zwischen den einzelnen Metastasen, unabhängig von der Lokalisation dieser, auf eine Verbesserung des Überlebens durch chirurgische Metastasektomie hin. Aus einer weiteren Studie aus dem Jahr 2011 geht hervor, dass insbesondere Patienten mit isolierter pulmonaler Metastasierung (Illuminati et al., 2010, Predina et al., 2011) und einer niedrigen Tumormalignität (van Geel et al., 1996), die zusätzlich klinisch gut auf die Chemotherapie ansprechen, von einer operativen Entfernung der Metastasen profitieren. Im Gegensatz dazu werden Metastasen, die zeitgleich mit dem Primärtumor diagnostiziert werden, vorrangig systemtherapiert. Eventuell wird sekundär eine chirurgische Metastasektomie erwogen (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014).

Aufgrund der Komplexität der Sarkome wird in den spezialisierten Zentren eine individualisierte Therapie für jeden Patienten nach Nutzen-Risiko-Abwägung erstellt (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014).

1.1.5.2 Radiotherapie des Sarkoms

Neben der operativen Tumorsanierung stellt die Strahlentherapie eine weitere wichtige Säule in der Therapie von Sarkomen dar, die sowohl neoadjuvant als auch adjuvant oder auch palliativ angewandt werden kann (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014).

Insgesamt belegen aktuelle Studien eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle bei lokalisierten Sarkomen bei Erwachsenen, das Gesamtüberleben jedoch wird nicht wesentlich beeinflusst (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014). Bezüglich der Strahlentherapie bei Sarkomen im Kindesalter konnte ein eindeutiger Überlebensvorteil gezeigt werden (Wolden et al., 1999).

Bezogen auf die Sarkome an den Extremitäten und am Körperstamm zeigten Rosenberg et al. (1982) die Gleichwertigkeit einer Operation mit anschließender Bestrahlung im Vergleich zu einer Amputation bei hochmalignen Sarkomen. Überdies berichtet die Scandinavian Sarcoma Group

von einem dreifach erhöhten Lokalrezidivrisiko bei Unterlassung einer additiven Strahlentherapie (Jebsen et al., 2008).

Basierend auf den aktuellen Leitlinien wird die Indikation zu einer additiven Strahlentherapie beim Extremitäten- und Körperstammsarkom für hochmaligne Sarkome (G2-G3), für niedrigmaligne Sarkome, die bei einer Größe >5cm nur knapp im Gesunden entfernt wurden, und für Sarkome in der Rezidivsituation, die bis dato noch keine Radiotherapie erhalten haben, gestellt (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014, von Mehren et al., 2014). Die Therapieentscheidung sollte nach ausführlicher Risiko-Nutzen-Kalkulation als individuelle Entscheidung für jeden Patienten getroffen werden (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014).

Anhand folgender Tabelle wird deutlich, dass besonders Hochrisikopatienten von einer additiven Radiotherapie profitieren (nach (Jebsen et al., 2008)):

Tabelle 4. Lokalkontrollraten mit/ohne additive Radiotherapie (RT) in verschiedenen Subgruppen des Extremitätensarkoms (nach (Jebsen et al., 2008))

Sarkom	5-Jahres-Kontrollrate (%)	
	Keine RT (n=622)	RT (n=453)
Subkutan-niedriggradig		
Weite Resektion	97	99
Knappe Resektion	97	99
Intraläsionale Resektion	82	93
Tief-niedriggradig		
Weite Resektion	96	98
Knappe Resektion	89	96
Intraläsionale Resektion	75	90
Subkutan-höhergradig		
Weite Resektion	86	95
Knappe Resektion	67	87
Intraläsionale Resektion	38	71
Tief-höhergradig		
Weite Resektion	80	93
Knappe Resektion	57	82
Intraläsionale Resektion	26	62

Bezüglich der Entscheidung, ob die Bestrahlung von Extremitäten- bzw. Körperstammsarkomen neoadjuvant oder postoperativ erfolgen sollte, fanden O'Sullivan et al. (2002) heraus, dass eine neoadjuvante Radiotherapie mit 50 Gy einschließlich eines postoperativen Boosts bei einer R1-R2 Situation einer postoperativen Bestrahlung mit 70 Gy ebenbürtig ist. Zusätzlich konnte eine signifikant verringerte Toxizitätsrate der neoadjuvanten gegenüber der adjuvanten Bestrahlung wie beispielsweise verminderte Neurotoxizität und weniger Ödembildung gezeigt werden (Davis et al., 2005). Als Begründung dafür kommen die kleinere Feldgröße, die vereinfachte Zielvolumendefinition sowie die mögliche Verringerung der Dosis in Betracht (O'Sullivan et al., 2002). Im Gegensatz dazu ist jedoch die Wundheilung nach neoadjuvanter Radiotherapie signifikant verzögert, und es muss vor der Bestrahlung eine gesicherte Tumorhistologie vorliegen (Davis et al., 2005).

Zudem unterscheiden sich die neoadjuvante bzw. die postoperative Bestrahlung von Extremitäten- und Stammsarkomen hinsichtlich ihrer applizierten Dosen. Präoperativ wird mit 50 Gy in sogenannter konventioneller Fraktionierung bestrahlt (von Mehren et al., 2014). Dies entspricht einer Einzeldosis von 1,8 bis 2 Gy pro Tag (von Mehren et al., 2014). Im Anschluss daran kann ein in der Literatur umstrittener intra-bzw. postoperativer Boost mit 10-20 Gy erfolgen (Alamanda et al., 2014). Postoperativ werden in einer ersten Phase 50 Gy in konventioneller Fraktionierung appliziert, die Dosis einer zweiten Bestrahlungsphase hängt vom Resektionsrand ab (von Mehren et al., 2014). Hierbei werden im Mittel 13 Gy bei R0-Resektion, 17 Gy bei R1-Resektion und 23 Gy nach erfolgter R2-Resektion appliziert (von Mehren et al., 2014).

Wie bereits angedeutet besteht Uneinigkeit in der Literatur bezüglich des zeitlichen Einsatzes der Strahlentherapie. Es existieren verschiedene Modelle diesbezüglich. Zudem kann die Strahlentherapie auch simultan zu einer Chemotherapie applizieren, was beispielsweise Edmonson et al. in einer Studie geprüft haben (Edmonson et al., 2002). Sowohl die lokale Kontrolle als auch das 5-Jahres-Überleben konnten hiermit verbessert werden, leider zum Preis einer extrem hohen Toxizität (Grad 3-5 >80%) (Edmonson et al., 2002).

Des Weiteren ist auch ein interdigierender Ansatz untersucht worden, der regelmäßige Unterbrechungen der Chemotherapie durch die Radiotherapie

vorsieht. Die Datenlage der Ergebnisse hierzu ist sehr heterogen und konkludiert unterschiedliche Ergebnisse (DeLaney et al., 2003, Kraybill et al., 2010), was momentan keine eindeutige Bewertung zulässt.

Entsprechend der Leitlinien sollte bei Extremitätensarkomen eine neoadjuvante Radiatio nur erfolgen, wenn von einem komplikationsarmen postoperativen Verlauf auszugehen ist, ansonsten sollte eine postoperative Bestrahlung erfolgen (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014).

Retroperitoneale Sarkome werden aufgrund ihrer Größe und der angrenzenden lebenswichtigen Organe in Bezug auf die Strahlentherapie gesondert betrachtet (Ballo et al., 2007). Aufgrund ihrer erschwerten Resektabilität sind sie durch eine im Vergleich zu anderen Sarkomentitäten erhöhte Lokalrezidivrate gekennzeichnet und folglich mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert (Ballo et al., 2007).

Ein Vorzug der neoadjuvanten Radiotherapie gegenüber der postoperativen Bestrahlung besteht daher bei retroperitonealen Sarkomen in dem noch unberührten anatomischen Situs. Zudem liegt durch den verdrängend wachsenden Tumor ein automatischer Strahlenschutz des umliegenden gesunden Gewebes vor. Dies wird als „spacer Funktion“ des Tumors bezeichnet. Darüber hinaus liegt beim neo-adjuvanten Ansatz eine noch ungestörte Blutversorgung des Gebietes vor. Die dadurch verbesserte Oxygenierung führt auch hier zu einer höheren Wirksamkeit der Bestrahlung. Zusätzlich wird das Risiko einer intraoperativ durch Zellverschleppung provozierten Metastasierung mittels präoperativer Zellzerstörung reduziert und der Tumor verkleinert, was hohe lokale Kontrollraten von 60-70% ermöglicht (Roeder et al., 2014b). Um genannte Vorzüge der neoadjuvanten Radiotherapie zu verifizieren, untersucht die EORTC derzeit den Stellenwert der präoperativen Radiotherapie im Vergleich zur Operation ohne Bestrahlung bei retroperitonealen Sarkomen in einer randomisierten Phase-III-Studie (STRASS-Studie).

Des Weiteren spielen moderne Bestrahlungstechniken und Boost-Verfahren eine wichtige Rolle in der Lokalkontrolle von retroperitonealen Sarkomen, da sie eine exakte Anpassung der Strahlung an den Zielbereich ermöglichen und so

das umliegende Gewebe schonen (Smith et al., 2014, Sweeting et al., 2013, Roeder et al., 2014b).

Die Radiotherapie bei Kopf-Hals-Sarkomen richtet sich nach dem Bestrahlungskonzept der Extremitäten-Sarkome (Roeder et al., 2014a). Dies ist der limitierten Datenlage geschuldet (Bentz et al., 2004).

1.1.5.3 Systemtherapie des Sarkoms

Im folgenden Abschnitt wird auf die systemische Therapie der Sarkome eingegangen.

Grundsätzlich existieren drei verschiedene mögliche Schemata einer kurativ orientierten Systemtherapie, die sich im Hinblick auf den zeitlichen Einsatz der Chemotherapie unterscheiden: Zum einen besteht die Möglichkeit einer adjuvanten Chemotherapie (Singer et al., 2000). Zum anderen kann sie neoadjuvant appliziert und nach erfolgter chirurgischer Resektion inklusive anschließender Radiotherapie fortgeführt werden (Singer et al., 2000). Schließlich besteht die Möglichkeit eines sequentiellen Therapieregimes. Diese besteht aus neoadjuvanter Chemotherapie, simultaner bzw. anschließender Strahlentherapie, chirurgischer Resektion und abschließender adjuvanter Chemotherapie (Singer et al., 2000).

Eine neoadjuvante Systemtherapie ist primär beim extrapulmonal metastasiertem Krankheitsstatus und bei zeitgleich zum Primärtumor diagnostizierten pulmonalen Metastasen indiziert und wird mit der Zielsetzung verabreicht, die Resektabilität des Tumors zu verbessern (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014).

Der Einsatz von adjuvanter Chemotherapie in der Behandlung von Sarkomen ist umstritten und aufgrund der heterogenen Datenlage nicht in den Leitlinien verankert (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014). Woll et al. (2012) zeigten in ihrer Studie, dass die Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie keinen signifikanten Überlebensvorteil bietet - weder in Bezug auf das Gesamtüberleben, noch auf das progressionsfreie Überleben. Demnach lag das 5-Jahres-Gesamtüberleben der Patienten, die adjuvant

chemotherapiert wurden, bei 66,5% im Gegensatz zu 67,8% in der Kontrollgruppe (Woll et al., 2012). Es konnte jedoch mithilfe randomisierter kontrollierter Studien gezeigt werden, dass tendenziell am ehesten Hochrisikopatienten (Patienten mit vorangegangener kurzer progressionsfreier Zeitspanne und multilokulären Tumormanifestationen [ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014]) in Bezug auf das progressionsfreie, das lokalrezidivfreie und das fernmetastasenfreie Überleben von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren (Pervaiz et al., 2008, Woll et al., 2012).

Die palliative Chemotherapie ist bei fortgeschrittenen metastasierten und oder nicht operablen Sarkomen indiziert (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014). In der palliativen Situation stehen grundsätzlich die Symptomkontrolle und die Lebensqualität des Patienten im Vordergrund. Eine alternative Option stellt die Behandlung entsprechend „best supportive care“ dar (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014). Nach palliativer Erstlinientherapie beträgt das mediane Gesamtüberleben 12-14 Monate, nach palliativer Zweitlinientherapie nur noch 6-9 Monate (Van Glabbeke et al., 2002).

In der Erstlinientherapie werden Anthrazykline und Ifosfamid als Substanzen der Wahl eingesetzt (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014). In einer randomisierten kontrollierten Phase 3 Studie von Judson et al. konnte gezeigt werden, dass eine Kombinationschemotherapie im Vergleich zu einer Monotherapie keine Vorteile bezogen auf das Gesamtüberleben bietet, es wurden jedoch höhere Ansprechraten bei auch höheren Toxizitäten erzielt (Judson et al., 2014). In dieser Studie zeigten 26% der Patienten eine Remission auf die Kombinations-Chemotherapie, wohingegen lediglich 14% der Patienten auf die Monotherapie mit Doxorubicin ansprachen. Dieser Trend zeigte sich auch in der Studie von Antman et al. (1993). Hier betrug die Ansprechraten bei Kombinationstherapie 40-50%, wohingegen unter Monotherapie lediglich eine Ansprechraten von 30% erzielt werden konnte.

Bei Versagen der Erstlinientherapie setzt die Zweitlinientherapie ein. Gemcitabin in Kombination mit Docetaxel stellt besonders für die Untergruppe der Leiomyosarkome eine effektive Zweitlinientherapie dar, deren Wirksamkeit im Vergleich zur Monotherapie belegt ist (Tanaka et al., 2016).

Des Weiteren spielt Trabectedin eine wichtige Rolle in der Zweitlinientherapie der fortgeschrittenen Sarkome (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014). Besonders in der Untergruppe der Leiomyo- und Liposarkome (L-Sarkome) wird unter Trabectedintherapie ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben erreicht. In der Studie von Demetri et al. (2009) mit Patienten mit Liposarkomen und Leiomyosarkomen betrug im Standardarm das mediane progressionsfreie Überleben 3,3 Monate und das mediane Gesamtüberleben 13,9 Monate. Samuels et al. (2013) zeigten mit der Analyse einer weltweiten expanded access program study die Wirksamkeit von Trabectedin für L-Sarkome und andere Sarkomsubentitäten, bei denen jedoch die Überlebensdaten etwas schlechter ausfielen.

Der orale Tyrosinkinaseinhibitor Pazopanib wird in der Zweitlinientherapie nicht-adipozytärer Sarkome eingesetzt (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014). In der PALETTE-Studie konnte ein Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens, nicht jedoch des Gesamtüberlebens belegt werden (van der Graaf et al., 2012).

Weitere Chemotherapeutika sind die Taxane, die vorrangig bei Angiosarkomen eingesetzt werden (Penel et al., 2008) und das Alkylans Dacarbazin. Der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib stellt eine Therapieoption beim fortgeschrittenen Dermatofibrosarkom Protuberans (Rutkowski et al., 2010) sowie die Therapie der Wahl beim Gastrointestinalen Stromatumor (GIST) dar (Rutkowski and Hompes, 2016).

Mit einer Ansprechrate von im Mittel 9 % wird das Alkylans Trofosfamid bevorzugt bei älteren und multimorbiden Patienten eingesetzt, da es oral verabreicht werden kann, eine gute Verträglichkeit vorweist und eine Dezeleration des Progresses verursacht (Kollmannsberger et al., 1999, Reichardt et al., 2002). Auch wird orales Cyclophosphamid in Kombination mit Prednisolon bei geriatrischen Patienten verabreicht (Mir et al., 2011).

Aktuell sind das die Microtubuli hemmende Eribulin und der den PDGF-R hemmende Antikörper Olaratumab interessante Neuentwicklungen zur systemischen Sarkomtherapie (Buffery, 2016). Olaratumab wird bereits in Kombination mit Doxorubicin zur Erstlinientherapie eingesetzt (Tap et al., 2016)

1.1.5.4 Hyperthermie des Sarkoms

Eine weitere ergänzende Behandlungsoption in der Therapie der Sarkome stellt die Hyperthermie dar. Dieses Verfahren kann sowohl im Rahmen einer lokalen Oberflächenhyperthermie bei oberflächlich gelegenen Tumoren, als auch als regionale Tiefenhyperthermie in der Behandlung von tief gelegenen Sarkomen eingesetzt werden (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014, Issels et al., 2010, von Mehren et al., 2014).

Das Gewebe wird hierbei mit Hilfe elektromagnetischer Wellen auf bis zu 44°C erhitzt, wodurch vielseitige antitumorale Wirkungen erzielt werden. Zum Beispiel führt die Temperaturerhöhung zu einer direkten Zellschädigung (Vaupel et al., 1989), verbessert die Zytostatika-Aufnahme im erwärmten Zielgewebe durch eine erhöhte Durchblutung (Urano et al., 1999) und verstärkt die zytotoxischen Eigenschaften der Chemotherapeutika, was als Chemosensibilisierung bezeichnet wird (Issels, 2008).

Die Hyperthermie stellt ein nebenwirkungsarmes Verfahren dar, lediglich von sehr selten auftretenden Verbrennungen und Druckgefühl wird als Komplikation berichtet (Lagendijk et al., 1998). Die Magnetresonanztomographie (MRT) stellt aufgrund ihrer fehlenden Invasivität die Methode der Wahl zur Temperaturmessung dar und kann mittels RHT/MRT-Hybridsysteme eingesetzt werden (Gellermann et al., 2006).

Die Hyperthermie wird begleitend zu neoadjuvanter und adjuvanter Systemtherapie mit Anthrazyklinen und Ifosfamid eingesetzt (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014).

In einer Studie der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) wurde die Strahlentherapie sequentiell eingesetzt (Issels et al., 2010). Zuerst wurde eine neoadjuvante Chemotherapie (EIA) mit bzw ohne Hyperthermie verabreicht (eine Erläuterung dieses Verfahrens findet sich im Kapitel „Hyperthermie“), gefolgt von einer erweiterten chirurgischen Resektion. Schließlich wurden die Patienten strahlentherapiert und daraufhin die Chemotherapie fortgesetzt. Diese Therapiesequenz führte zu einer Verbesserung sowohl des lokalprogressionsfreien als auch des krankheitsfreien Überlebens (Issels et al., 2010).

Eine prospektive EORTC Phase-III-Studie belegte einen Vorteil hinsichtlich des lokalen progressionsfreien Überlebens, des krankheitsfreien Überlebens und des Therapieansprechens beim Einsatz der Hyperthermie zusätzlich zu neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin, Ifosfamid und Etoposid (Issels et al., 2010) gegenüber alleiniger Chemotherapie. Prä- und postoperativ wurden jeweils vier Zyklen Chemotherapie appliziert, je nach Randomisierungsarm mit oder ohne regionaler Tiefenhyperthermie (Issels et al., 2010).

Folgende Abbildung verdeutlicht das Therapieschema der EORTC-Studie:

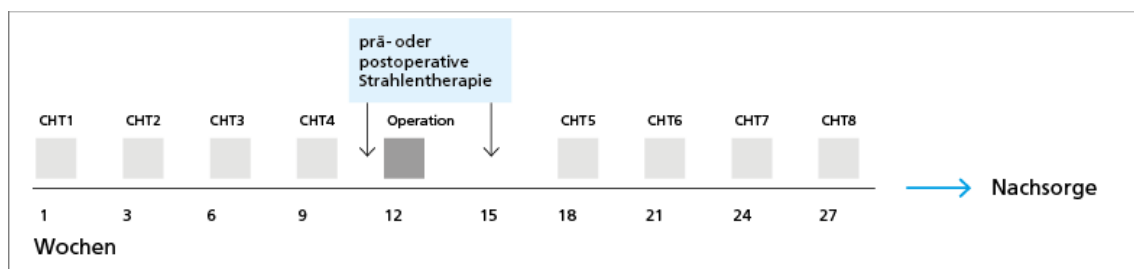


Abbildung 1. Multimodales Therapiekonzept des Sarkomzentrums München (SarkUM). CHT=Chemo-Hyperthermie-Therapie (nach (Issels et al., 2010))

Die Ansprechrates der Patienten, die zusätzlich zur Chemotherapie hyperthermiert wurden, betrug 28,8% im Gegensatz zu 12,7% bei den Patienten, die lediglich Chemotherapie erhielten. In einer Langzeit-Follow-up-Analyse konnte darüber hinaus eine Verbesserung des Gesamtüberlebens unter Hyperthermie ($p=0,047$) mit 9-Jahres-Überlebensraten von 54% im Hyperthermie-Arm und 43% im Kontrollarm nachgewiesen werden (Issels et al., 2015).

Am Universitätsklinikum München wird seit 2009 aufgrund der hämatologischen Toxizität auf das Etoposid, bei entsprechend höherer Dosierung von Ifosfamid, in der Therapie verzichtet. In einer retrospektiven Analyse konnte gezeigt werden, dass der Verzicht auf Etoposid nicht mit einem Überlebens-Nachteil für die Patienten assoziiert war (Aubele et al., 2012).

1.2 Geriatrische Onkologie

1.2.1 Allgemeines

Die geriatrische Onkologie ist ein bislang wenig erforschtes, medizinisch und gesellschaftlich jedoch bedeutsames Feld, dem aufgrund der demographischen Daten in Zukunft mehr und mehr Bedeutung beigemessen werden muss (Garbay et al., 2013, Balducci and Extermann, 2000a).

Die Deutsche Gesellschaft für Geriatrie hat in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie eine „Definition geriatrischer Patienten“ erstellt. Dieser Definition zu Folge sind geriatrische Patienten durch Multimorbidität und höheres Lebensalter, meist über 70 Jahre, charakterisiert (Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, 2007, Geinitz H, 2003).

Aktuell entstehen mehr als die Hälfte aller onkologischen Erkrankungen bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind (Wingo et al., 1998). Diesem Patientenkollektiv werden auch 2/3 aller tumorassoziierten Todesfälle zugeschrieben (Jemal et al., 2006). Bis zum Jahre 2050 wird rund 1/3 der westlichen Bevölkerung die Altersgrenze von 65 Jahren überschritten haben (Fels et al., 2010), und rund 70% aller Tumorerkrankungen werden dieses Patientenkollektiv betreffen (Balducci and Extermann, 2000a). Trotzdem ist die Datenlage bezüglich geriatrischer Krebspatienten extrem limitiert (Garbay et al., 2013). Ursächlich hierfür ist der häufige Ausschluss älterer Tumorpatienten aus Studien (Hutchins et al., 1999), weshalb das mediane Alter von Studienpatienten bis zu 10 Jahre unter dem medianen Patientenalter in der Gesamtbevölkerung liegt (Lewis et al., 2003). Aufgrund dessen existieren aktuell keine Leitlinien zur Behandlung geriatrischer Tumorpatienten (Honecker and Bokemeyer, 2009).

Insgesamt stellen sich geriatrische Tumorpatienten bereits bei Erstdiagnose mit einem höheren Grading und einem größeren Tumor vor (Lahat et al., 2009, Boden et al., 2006), was per se mit einer schlechteren Prognose einhergeht (Lahat et al., 2009, Boden et al., 2006). Zudem zeigen Tumoren im Alter ein anderes biologisches Verhalten (Balducci, 2003), was beispielsweise für Nicht-Kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC), akute myeloische Leukämien (AML),

großzellige Non-Hodgkin Lymphome und Ovarialkarzinome gezeigt wurde (Baraldi-Junkins et al., 2000).

Überdies konnte gezeigt werden, dass ein Alter der Patienten von 80 Jahren und älter, ein ECOG Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, PS, siehe Tabelle 5) ab 2 und die Anzahl der Metastasenlokalisationen einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten haben (Garbay et al., 2013). Ein ECOG Performance Status ab 2 stellt hierbei den bedeutendsten Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben von Patienten, die nach Erstlinie chemotherapeutisch behandelt werden, dar (Penel et al., 2011).

Tabelle 5. Der ECOG Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) (Oken et al., 1982)

Leistungsstatus	Punkte
Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung	0
Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich	1
Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen	2
Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden	3
Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden	4
Tod	5

Die Komorbiditäten, die im Alter deutlich zunehmen, spielen eine wichtige Rolle bei der onkologischen Therapie von alten Patienten (Extermann, 2000).

Der Charlson-Komorbiditätsindex wird häufig verwendet, um relevante Komorbiditäten darzulegen (Charlson et al., 1987) (siehe Tabelle 7). Anhand dieses Indexes wird die Ein-Jahres-Sterblichkeit von Patienten abhängig von Alter sowie vorhandenen Komorbiditäten abgeschätzt; je älter der Patient ist und je mehr Komorbiditäten vorliegen, desto höher ist die Ein-Jahres-Sterblichkeit.

Tabelle 6. Komorbiditäten nach Charlson (Kastner et al., 2006)

Komorbidität	Punkte
Myokardinfarkt Herzinsuffizienz PAVK COPD Diabetes Mellitus (ohne Organschäden) Zerebrovaskuläre Erkrankung Demenz Ulzera Kollagenosen Milde Lebererkrankungen	1
Hemiplegie Chronische Niereninsuffizienz Diabetes Mellitus (mit Organschäden) Maligne Tumoren Leukämien Lymphome	2
Moderate bis schwere Lebererkrankungen	3
Metastasierte maligne Tumoren AIDS (Acquired immunodeficiency syndrome)	6

Tabelle 7 Der Charlson-Komorbiditätsindex nach (Kastner et al., 2006)

Charlson Index (X)	X= Summe aus A+B
Komorbiditätsfaktor (A)	Summe der Punkte für jede Komorbidität (siehe Tabelle 6)

Altersfaktor (B)	<40 Jahre: 0 Punkte 41-50 Jahre: 1 Punkt 51-60 Jahre: 2 Punkte 61-70 Jahre: 3 Punkte 71-80 Jahre: 4 Punkte
Charlson Wahrscheinlichkeit (Z)	Formel: $e^{0,9X} = Y$ $0,983^Y = Z$ (10-Jahres-Überleben)

Durch veränderte Pharmakokinetik bzw. Pharmakodynamik und der Abnahme der Organfunktionen steigt das Toxizitäts-Risiko einer Chemotherapie im Alter erheblich an (Balducci and Extermann, 2000b, Hurria and Lichtman, 2008). Folgend sind chemotherapeutische Behandlungen älterer Tumorpatienten mit einer erhöhten Komplikationsrate und therapieassoziierten Todesfällen vergesellschaftet (Meran, 2001). Dieser Umstand verleitet die behandelnden Ärzte oftmals dazu, bei geriatrischen Patienten generell von einer Systemtherapie (Lahat et al., 2009), einer Strahlentherapie (Al-Refaie et al., 2010, Farshadpour et al., 2005) oder einer Operation abzusehen (Trovik et al., 2000).

Zusätzlich zu den bisher dargelegten Unterschieden zwischen alten und jungen Krebspatienten existieren weitere Besonderheiten in der geriatrischen Onkologie, die bedeutsam für onkologische Therapieentscheidungen sind, wie zum Beispiel eine mögliche Unterernährung, ein kognitiver Abbau und weitere funktionellen Defizite des alten Patienten (Balducci and Extermann, 2000b). Darüber hinaus besteht aufgrund des Umbaus des Knochenmarks im Alter eine gestörte Granulozytenfunktion bzw. eine verringerte Granulozytenzahl (Wenisch et al., 2000). Durch die fehlende Knochenmarksreserve sind geriatrische Tumorpatienten nicht mehr in der Lage, adäquat auf stärkeren hämatopoetischen Stress, wie er im Rahmen einer Chemotherapie auftreten kann, zu reagieren (Rothstein, 1993, Lipschitz, 1995). Dieser Umstand gefährdet den Erfolg einer Chemotherapie und erhöht das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen (Leischker, 2009). Die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und die American Society of Clinical Oncology (ASCO) empfehlen daher den prophylaktischen Einsatz Granulozyten-stimulierender Wachstumsfaktoren ab dem Alter von 70 Jahren

und einem Risiko für eine febrile Neutropenie von 20% (Aapro et al., 2006, Smith et al., 2006).

Folgende Tabelle fasst die wichtigsten speziellen Aspekte der geriatrischen Onkologie nach Meran (2011) zusammen:

Tabelle 8. Kriterien der geriatrischen Onkologie (Meran, 2001)

1. Maligne Grunderkrankung
2. Höheres biologisches Alter
3. Eingeschränkte Reservekapazität
4. Multimorbidität
5. Veränderte und spezifische Symptomatik und atypischer Krankheitsverlauf
6. Protrahierter Krankheitsverlauf und verzögerte Rekonvaleszenz
7. Veränderte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
8. Abhängigkeiten
9. Instabilität
10. Immobilität, Inkontinenz
11. Intellektueller Abbau
12. Psychische Störungen und psychiatrische Erkrankungen (v.a. Depression)
13. Risiko der Pflegebedürftigkeit
14. Reduzierte Restlebensdauer

1.2.2 Chemotherapie bei geriatrischen Patienten

Eine retrospektive Studie von Garbay et al. zeigte, dass Patienten mit Sarkomen jeglicher Entität, die älter als 75 Jahre alt sind, durch eine Chemotherapie im Durchschnitt 5,6 Monate länger leben als Patienten gleichen

Alters, denen lediglich Best Supportive Care (BSC) zuteilwurde (Garbay et al., 2013). 55% der Patienten im Best Supportive Care -Arm der Studie waren älter als 80 Jahre und wiesen einen ECOG Performance Status von über 2 auf (Garbay et al., 2013). 74% hatten einen Charlson-Komorbiditätsindex von mindestens 10 Punkten (Garbay et al., 2013). Im Gegensatz dazu war das Patientenkollektiv, das eine Chemotherapie erhielt, jünger und gesünder: lediglich 38% der Patienten aus dem Chemotherapie-Arm waren älter als 80 Jahre, nur 21% wiesen einen ECOG Performance Status von über 2 auf, und nur 58% dieses Patientenkollektivs hatten einen Charlson-Komorbiditätsindex von mehr als 10 Punkten. Viele Patienten, die mit Best Supportive Care behandelt wurden, erwiesen sich jedoch retrospektiv durch die Anwendung des Charlson-Komorbiditätsindex und des ECOG Performance Status als durchaus fit; trotzdem wurde ihnen aufgrund ihres Alters eine Systemtherapie verwehrt, die sich womöglich positiv auf das Überleben ausgewirkt hätte. Ein hohes Lebensalter sollte demnach kein pauschales Ausschlusskriterium für eine Chemotherapie darstellen (Garbay et al., 2013).

Im Rahmen einer europaweiten Auswertung klinischer Krebsregister berichtete die EUROCORE-Gruppe, dass Patienten, die älter als 70 Jahre sind, nicht annähernd so deutlich von der Verbesserung des Überlebens profitieren wie die jüngeren Krebspatienten (Quaglia et al., 2009). Während die Heilung bei den jüngeren Patienten im Vordergrund steht, wird das Hauptaugenmerk bei den alten Patienten vermehrt auf die Lebensqualität und den Erhalt der Selbstständigkeit gelegt (Leischker, 2009). Dies wird auch durch eine Studie von Buttenhauser et al. hervorgehoben. Darin wird verdeutlicht, dass ältere Tumorkrankte vermehrt die durch die Erkrankung und die Therapie ausgelöste Unselbstständigkeit und Abhängigkeit fürchten als die Lebensbedrohung durch die Krankheit an sich (Buttenhauser, et al., 2008).

1.2.3 Das geriatrische Assessment

In den aktuellen Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wird bislang nur die Einschränkung der Leistungsfähigkeit von Tumorkrankten durch ihre

Tumorerkrankung berücksichtigt und mittels des Karnofsky-Index (siehe Tabelle 9) und des ECOG Performance Status ermittelt (Leischker, 2009). Vorbestehende Defizite, die den Patienten unabhängig von seiner onkologischen Erkrankung im Alltag beeinträchtigen, haben bisher keinen Einzug in die Leitlinien gehalten (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014, von Mehren et al., 2014).

Aus diesem Grund wird unter anderem von Garby et al (2013) der Einsatz eines geriatrischen Assessments (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) empfohlen (Garbay et al., 2013, Honecker and Bokemeyer, 2009, Wedding, 2013). Mit Hilfe des geriatrischen Assessments lassen sich sowohl funktionelle als auch medizinische und psychosoziale Defizite geriatrischer Tumorpatienten mittels spezifischer Testverfahren leicht erfassen (Extermann et al., 2004, Girre et al., 2008, Caillet et al., 2011), die bei der Anamnese und der Untersuchung des Patienten in der Regel verborgen bleiben (Wedding, 2013).

Tabelle 9. Der Karnofsky Index (Karnofsky DA et al., 1949)

Zustand des Patienten	Punkte
Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung	100
Minimale Krankheitssymptome	90
Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung	80
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich alleine versorgen	70
Gelegentliche fremde Hilfe	60
Krankenpflegerische und ärztliche Hilfe, nicht dauernd bettlägerig	50
Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich	40

Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig	30
Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich	20
Moribund, Krankheit schreitet schnell fort	10
Tod	0

Um die Komorbiditäten, die einen signifikant negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten haben (Extermann et al., 1998, Extermann, 2000), zu erfassen, kann der Charlson-Komorbiditätsindex (siehe oben) eingesetzt werden (Charlson et al., 1987). Laut aktueller Studienlage stellen die Faktoren Alter des Patienten, Applikation der Standard-Chemotherapiedosis und der Wert des Charlson-Komorbiditätsindex' prädiktive Parameter für die Therapie-assoziierte Toxizität bei geriatrischen Tumorpatienten dar (Hurria et al., 2011, Asmis et al., 2008). Zur Eruierung der Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens kann der Barthel-Index verwendet werden (Katz et al., 1963).

Da geriatrische und onkologische Patienten vermehrt zu Depressionen neigen (Aapro and Cull, 1999, Passik et al., 1998), wird die Anwendung der Geriatric Depression Scale empfohlen, um diese frühzeitig zu erkennen und die Compliance des Patienten und dessen Lebensqualität nicht zu übermäßig zu belasten (Leischker, 2009).

Zur Einschätzung der Kognitionsfähigkeit des Patienten kann der Mini Mental State Test (MMSE) herangezogen werden (Folstein et al., 1975). Auch an dieser Stelle spielt das Testergebnis für die Compliance und die Zurechnungsfähigkeit des Patienten eine wichtige Rolle (Leischker, 2009). Im Gegensatz zum Mini Mental State Test ist der DemTec Test in der Lage, geringe kognitive Defizite zu identifizieren, jedoch in seiner Durchführung etwas aufwändiger (Kalbe et al., 2004).

Die Mobilität des Patienten kann anhand des Tinetti-Tests oder des Timed-up-and-go Tests evaluiert werden (Podsiadlo and Richardson, 1991, Tinetti, 1986).

Besonders die Sturzanamnese stellt einen wichtigen Teil des geriatrischen Assessments dar (Leischker, 2009). 1/3 der über 65 jährigen Patienten und die Hälfte aller 90 Jahre alten Patienten erleiden jährlich einen Sturz (Trilling and Tanvir, 1995). Da Stürze erwiesenermaßen mit einer erhöhten Mortalität und Verlust von Selbstständigkeit assoziiert sind, ist es empfehlenswert, eine erhöhte Sturzneigung des Patienten vor der Therapieplanung zu identifizieren (Leischker, 2009).

Zudem trägt das soziale Umfeld des Patienten erheblich zu dessen Krankheitsverlauf bei. Laut einer psychoonkologischen Studie beeinflusst die soziale Situation eines Patienten dessen 30 Monats-Überlebensrate signifikant (Blazer, 1982); der Gesundheitszustand des Lebenspartners, Trauer um einen Verstorbenen und Veränderungen der eigenen Lebensumstände stellen z.B. Risikofaktoren für eine fehlende Compliance seitens des Patienten dar (Leischker, 2009).

Abschließend ist die Therapie geriatrischer Syndrome wie Demenz, Delir, Depressionen, Stürze und Inkontinenz von grundlegender Bedeutung für den Erfolg einer systemischen Chemotherapie, da andernfalls die Lebensqualität des Patienten erheblich in Mitleidenschaft gezogen werden kann (Balducci and Beghe, 2000).

Die einzelnen Bereiche des geriatrischen Assessments und die zugehörigen Tests werden in folgender Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 10. Vorschlag für ein Geriatrisches Assessment nach (Friedrich et al., 2003)

Dimension/Ressource	Vorgeschlagener Test
Selbstversorgung	„Activities of daily living“ (ADL), Barthel-Index
Unabhängigkeit der Lebensführung	„Instrumental activities of daily living“ (IADL) nach Lawton & Brody
Mobilität, Gangsicherheit	„Timed up and go test“ nach Podsiadlo
Kognition	„Clock completion test“ nach Watson,

	„Mini Mental State Examination“ nach Folstein
Depression	„Geriatric Depression Scale“ (GDS) nach Yesavage
Komorbidität	Charlson-Index
Ernährung	„Mini Nutritional Assessment“ nach Guigoz
Hör-/Sehminderung	Fachärztliches Konsil, Audiometrie, Sehtest
Soziales Umfeld	Sozialanamnese

Eine ausführliche Erläuterung der Tests befindet sich im Anhang dieser Arbeit.

2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, den bislang limitierten wissenschaftlichen Kenntnisstand bezüglich geriatrischer Patienten mit Sarkomen auszubauen. Der Ausbau der Datenlage in der geriatrischen Onkologie ist essentiell, um diesem in der Größe stetig wachsenden Patientenkollektiv eine ebenso gute und nachhaltige Therapie anbieten zu können.

Die vorliegende Arbeit bietet eine retrospektive Überlebensanalyse eines ausführlich charakterisierten geriatrischen Patientenkollektivs. Vor dem Hintergrund der demographischen Entwicklung der Weltbevölkerung stellt sie folglich einen notwendigen Beitrag zur Entwicklung der Onkologie dar.

Es wird der Einfluss unterschiedlicher Parameter, beispielsweise des BMI und der Tumorlokalisation, auf das lokalprogressionsfreie, das progressionsfreie und das Gesamtüberleben der Patienten untersucht. Somit werden Risikofaktoren analysiert, die mit einem kürzeren Überleben in Zusammenhang stehen könnten.

Abschließend werden in dieser Arbeit die geriatrischen Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben mit einem Kollektiv junger Krebspatienten verglichen. Somit stellt diese Arbeit einen weiteren ergänzenden Schritt hin zur Inkorporierung geriatrischer Tumorpatienten in die offiziellen Therapieleitlinien dar, die bislang nur auf Basis von Studien unter Ausschluss älterer Patienten erstellt wurden.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt umfasste das Kollektiv, auf dem diese Arbeit aufbaut, 90 Patienten. Zu den Einschlusskriterien zählten ein Alter von 65 Jahren oder älter und die Erkrankung an einem Sarkom. Darüber hinaus wurden nur Patienten, die in den Jahren 1998 bis 2013 in der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikums München mit Chemotherapie behandelt wurden, in die Analyse einbezogen. Darunter befanden sich sechs Patienten, die im Rahmen der EORTC-Studie behandelt worden waren ((Issels et al., 2010). Bei keinem Patienten war ein geriatrisches Assessment durchgeführt worden.

Die geriatrische Population wird abschließend mit einer nicht-geriatrischen Population, die 214 Patienten umfasst, verglichen. Diese Patienten wurden ebenfalls in den Jahren 1998 bis 2013 in der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikums München mit Chemotherapie behandelt.

Dieses Projekt ist Teil einer größeren retrospektiven Auswertung, für die eine Unbedenklichkeitserklärung der Ethikkommission bei der LMU München vorliegt (Projekt 044-13).

3.2 Datenerhebung

Die Daten wurden anonymisiert aus einer umfassenden Datenbank bereitgestellt. Die Diagnose eines Sarkoms wurde in allen Fällen durch einen spezialisierten Pathologen gestellt.

Nach umfassender Recherche wurden die erhobenen Daten mittels Microsoft Excel codiert.

Tabelle 11. Erhobene Parameter

Parameter
Alter
Geschlecht
Körpergröße
Körpergewicht
BMI (errechnet)
Tumorentität
Bei Liposarkomen: Untergruppe (myxoid, pleomorph, gut differenziert)
Tumorgröße
Tumorlokalisation
Tumortiefe
Grading
Rezidiv oder Primärtumor?
Vorthérapien? (OP, Strahlentherapie, Chemotherapie)
Chemotherapie-Regime (EIA, AI-G, AI)
Anzahl der Chemotherapie-Zyklen
Anzahl der Hyperthermien
Zeitpunkt der Operation (keine OP, vor Chemotherapie, während der Chemotherapie, beides)
Zeitpunkt der Strahlentherapie (keine Strahlentherapie, vor Chemotherapie, während der Chemotherapie, beides)
Makroskopische Tumorlast vor Therapiebeginn?

Das lokalprogressionsfreie Überleben (LPFS) wurde definiert als die Zeitspanne vom Beginn der Chemotherapie bis zum Zeitpunkt des lokalen Progresses bzw. des Todes. Trat kein Ereignis ein, so wurde der Patient zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert. Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde vom Beginn der Chemotherapie bis zum Zeitpunkt des Lokal-oder Fernprogresses bzw. bis zum Zeitpunkt des Todes berechnet. Auch hier wurde der Patient zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert, falls kein Ereignis eingetreten war. Das Gesamtüberleben (OS) wurde definiert als der Zeitraum zwischen dem Start der Chemotherapie und dem Zeitpunkt des Todes. Überlebende wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.

Nach abgeschlossener Datenerhebung wurden mit Hilfe des Statistik-Programms SPSS (siehe 6.3. Statistische Analyse) sogenannte Kaplan-Meyer-Analysen durchgeführt.

3.3 Statistische Analyse

Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenkollektive wird für ausgewählte Parameter die prozentuale Verteilung der in unterschiedliche Kategorien gruppierten Ausprägungen angegeben, für bestimmte metrische Daten werden der Median und der Minimal- und Maximalwert angegeben.

Mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS (Version 23) wurde eine Kaplan-Meier Analyse mit Log-Rank Test für ausgewählte Parameter in Bezug auf den Einfluss der verschieden codierten Ausprägungen auf das LPFS, PFS und OS durchgeführt. Ein Zusammenhang wird als signifikant bezeichnet, wenn $p < 0,05$ ist.

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse dargestellt. Dahingehend wird sowohl das Patientenkollektiv detailliert vorgestellt, als auch ein möglicher Zusammenhang der Ausprägung der erhobenen Parameter auf das Überleben mittels Kaplan-Meyer-Überlebenskurven dargestellt.

4.1 Charakterisierung der Population

Das Patientenkollektiv, auf dem diese Arbeit aufbaut, umfasst 90 Patienten, die in der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikums München mittels Chemotherapie und Hyperthermie behandelt wurden. Der Median des Alters der Patienten liegt bei 70 Jahren. Darüber hinaus besteht das Kollektiv aus 47% Frauen und 53% Männer. Der BMI liegt im Median bei 26, und bezogen auf die Tumorlokalisation sind 47% der Sarkome an den Extremitäten und 53% an anderer Körperstelle lokalisiert. Die Mehrzahl der Sarkome präsentiert sich mit einer Größe von 80-120mm sowie einem Grading von 3 und in der Tiefe gelegen. Insgesamt stellen die Undifferenzierten Pleomorphen Sarkome die häufigste Subentität unter den untersuchten Sarkomentitäten. Seltene Subtypen wie Angiosarkome, Synovialsarkome und Maligne Periphere Nervenscheidentumoren (MPNST) werden in der Kategorie „Others“ zusammengefasst. Bei einem Drittel der Sarkompatienten wurden Metastasen zu Therapiebeginn detektiert. Im Hinblick auf die onkologische Therapie wurde mehr als ein Drittel der Patienten nach dem EIA-Regime behandelt und erhielt somit Etoposid, Ifosfamid und Doxorubicin in Kombination mit Hyperthermie. 19% der Patienten erhielten Doxorubicin und Ifosfamid in Kombination mit G-CSF (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) (AI-G Regime), und 36% wurden mit Doxorubicin und Ifosfamid ohne zusätzliche Gabe von G-CSF behandelt (AI-60/6- bzw. AI-60/9-Regime). Im Rahmen des EIA- und AI60/6-Regimes sind 8 Behandlungszyklen und im AI-G-Regime 6 Behandlungszyklen vorgesehen. Die genaue Dosierung der Zytostatika in den jeweiligen Regimen ist in Tabelle 12 wiedergegeben.

Tabelle 12. Dosierung der Zytostatika in den Regimen EIA, AI60/6 und AI-G

	EIA	AI 60/6	AI-G
Etoposid	125mg/m ² KOF (Körperoberfläche) Tag 1+4	/	/
Ifosfamid	1500mg/m ² KOF Tage 1-4	1500mg/m ² KOF Tage 1-4	1500mg/m ² KOF

			Tage 1-4
Adriamycin (Doxorubicin)	50mg/m2 KOF Tag 1	60mg/m2 KOF Tag 1	75mg/m2 KOF Tag 1
Granulozyten- stimulierender Faktor (G-CSF)	+	+	+
Zyklusdauer	3 Wochen	3 Wochen	3 Wochen
RHT (Regionale Hyperthermie)	Tag 1+4	Tag 1+4	Tag 1+4

Die Hyperthermiebehandlung wurde entsprechend der Qualitätsstandards der European Society for Hyperthermic Oncology durchgeführt (Bruggmoser et al., 2011). Die Behandlung erfolgte zur Gabe der Chemotherapie mit zwei Behandlungen je Chemotherapiezyklus (Issels et al., 2010).

Im Median erhielten die Patienten 5 Zyklen Chemotherapie sowie 8 Hyperthermiebehandlungen. Eine detaillierte Darstellung der prozentualen Verteilung diesbezüglich wird in Abbildung 2 dargestellt.

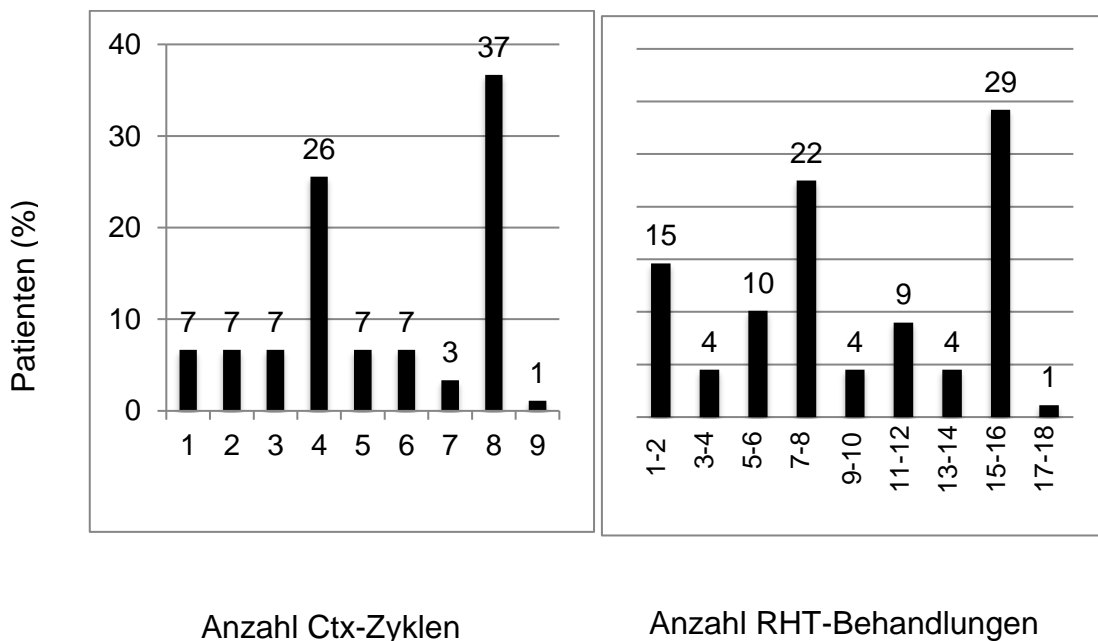


Abbildung 2. Anteil der Patienten (in %), der eine bestimmte Anzahl von Chemotherapie-Zyklen (1-9) bzw. Hyperthermie-Behandlungen (1-18) erhielt.

Darüber hinaus wurde ein Drittel der Patienten während der Therapie bestrahlt, und etwa zwei Drittel erhielten eine zusätzliche chirurgische Behandlung vor, während oder vor und während der Therapie.

Bezüglich des Therapieansprechens konnte bei 62 Patienten mit radiologisch messbarer Tumorlast im Verlauf in 37% eine partielle Remission verzeichnet werden. Bei rund einem Viertel der Patienten kam es unter Therapie zu einem progredienten Verlauf. Die Verteilung des radiologischen Ansprechens im Patientenkollektiv zeigt Tabelle 13.

Tabelle 13. Verteilung des radiologischen Ansprechens

Radiologisches Ansprechen	Anzahl Patienten	Anteil am Kollektiv (%)
CR	1	2
PR	23	37
SD	23	37
PD	15	24

Es wurden 13 Patienten nach der Chemotherapie im Sinnes eines neoadjuvanten Therapieansatzes operiert. Entsprechend eines adjuvanten Therapieansatzes wurden 23 Patienten behandelt.

Eine Zusammenfassung der Populationscharakterisierung findet sich in folgender Tabelle:

Tabelle 14. Charakterisierung der Population

≥65Jahre:

90

Medianes Alter

Alter (Intervall)

70 (65-80)

Geschlecht

Weiblich

42 (47%)

Männlich	48 (53%)
----------	------------

BMI

	(17-
Median (Intervall)	26 40)
n.e. (nicht evaluierbar)	11

Tumorlokalisation

Extremität	42 (47%)
Stamm	14 (16%)
Retroperitoneal	16 (18%)
Viszeral	12 (13%)
Uterus	4 (4%)
Kopf und Hals	2 (2%)
n.e.	0

Tumortiefe

Superfiziell gelegen	5 (6%)
Tief gelegen	84 (94%)
n.e.	1

Tumorgröße

< 50mm	14 (17%)
50-79mm	20 (24%)
80-120mm	28 (34%)
> 120mm	21 (25%)
n.e.	7

Grading

1	3 (3%)
2	28 (31%)
3	58 (65%)
n.e.	1

Tumorentität

UPS	28	(31%)
Liposarkom	20	(22%)
<i>dedifferenziert</i>	14	(14%)
<i>myxoid</i>	1	(1%)
<i>pleomorph</i>	2	(2%)
<i>gut differenziert</i>	3	(4%)
Leiomyosarkom	12	(13%)
 Sonstige Entitäten	 30	 (33%)
n.e.	0	

Metastasen		
Keine Metastasen	62	(70%)
Metastasen	27	(30%)
n.e.	1	

Diagnosestadium		
Erstdiagnose	61	(68%)
Rezidiv	29	(32%)
n.e.	0	

Therapie		
Regime		
EORTC	6	(7%)
EIA	35	(39%)
AI-G	17	(19%)
AI 60/6 & 60/9	32	(36%)
n.e.	0	
Therapiezyklen		
Anzahl Patienten	90	(100%)
Keine Therapie	0	
Median (Intervall)	5	(1-9)

RHT (Regionale

Hyperthermie)

Anzahl Patienten	90	(100%)
Keine Therapie	0	
Median (Intervall)	8	(1-18)
n.e.	1	

RTx

Initiale Radiotherapie	0	(0%)
Begleitende Radiotherapie	29	(33%)
n.e.	3	

OP

Ausschließlich initiale OP	30	(34%)
Ausschließlich begleitende OP	19	(21%)
Initiale und begleitende OP	9	(10%)
n.e.	1	

NAT (Neoadjuvante Therapie)

Neoadjuvante Therapie	18	(20%)
Resektion nach neoadjuvanter Therapie		
R0	11	(61%)
R1	6	(33%)
R2	1	(6%)
n.e.	0	

Radiologisches

Ansprechen

CR (Complete Remission)	1	(2%)
PR/MR (Partial /Marginal	23	(37%)

AT (Adjuvante Therapie)	Remission)		
	SD (Stable Disease)	23	(37%)
	PD (Progressive Disease)	15	(24%)
	Adjuvante Therapie	23	(26%)
	Radiologisches Ansprechen		
	NED (No Evidence of Disease)	23	(100%)
	n.e.	5	

Um die Verträglichkeit der Chemotherapie in dem Patientenkollektiv weiter zu untersuchen, wurden für jeden einzelnen Patienten, jeweils für Doxorubicin, Ifosfamid und Etoposid getrennt, alle über den gesamten Therapieblock erfolgten Dosisreduktionen zusammengefasst als prozentuale Gesamtdosisreduktion bezogen auf die Gesamtdosis des entsprechenden Chemotherapieregimes berechnet. In Abbildung 3a werden diese Gesamtdosisreduktionen von Doxorubicin, Ifosfamid und Etoposid wiedergegeben. Die Abbildungen 3b, 3c und 3d zeigen die durchschnittlich applizierte Dosis von Doxorubicin, Ifosfamid und Etoposid pro Zyklus, hier wird zwischen den einzelnen Chemotherapie-Regimen unterschieden. Insgesamt zeigte sich eine schlechte Therapieverträglichkeit, da nur etwa die Hälfte der Patienten 50% oder mehr der vorgesehenen Dosis erhielten. Etwa ein Drittel der Patienten erhielten sogar nur bis 25% der vorgesehenen Dosis.

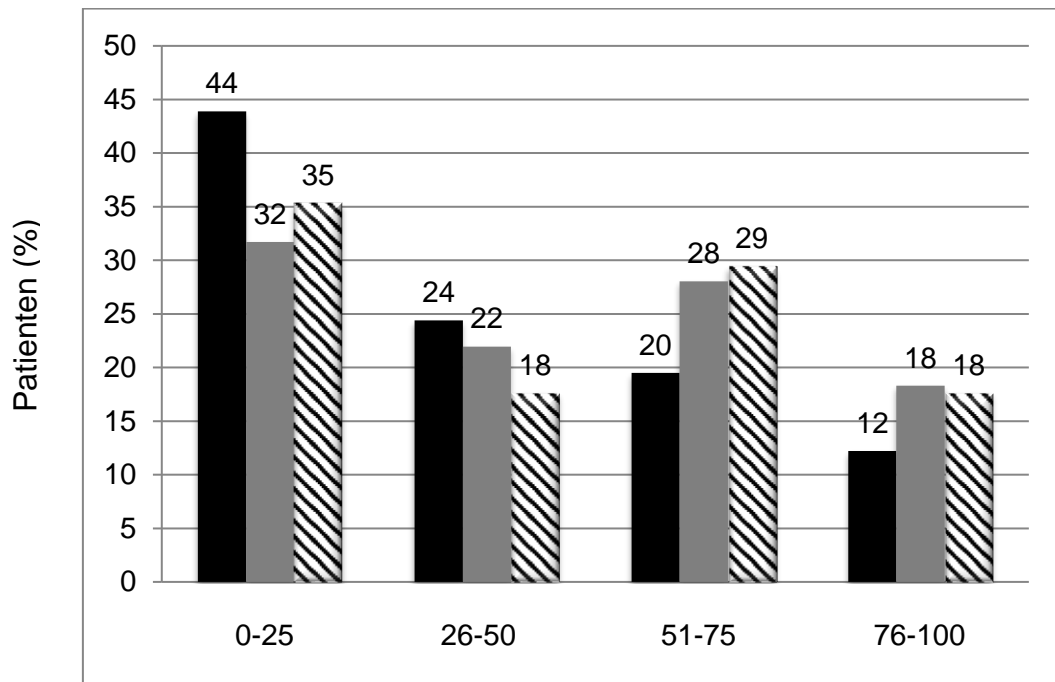
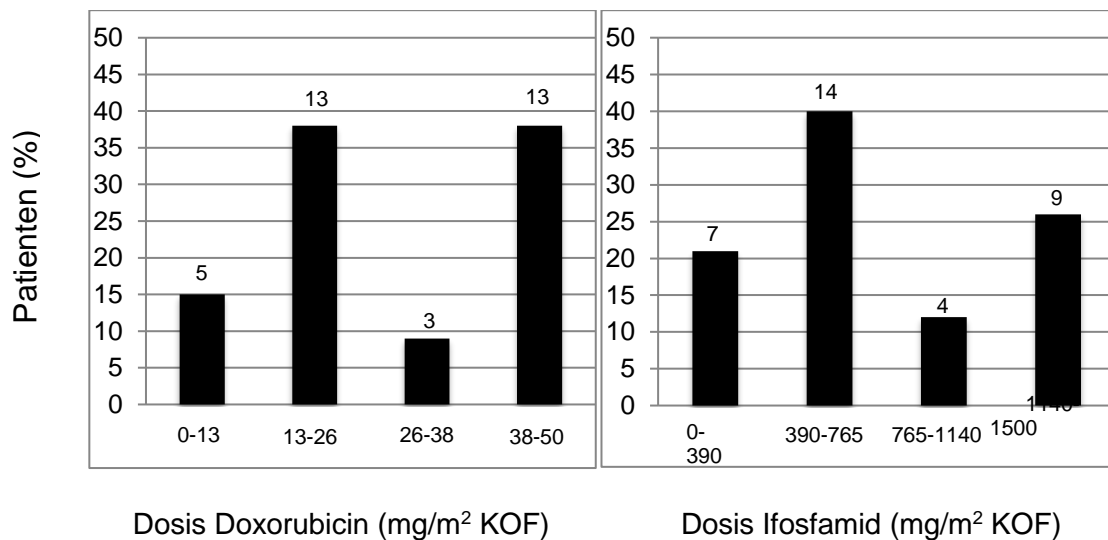
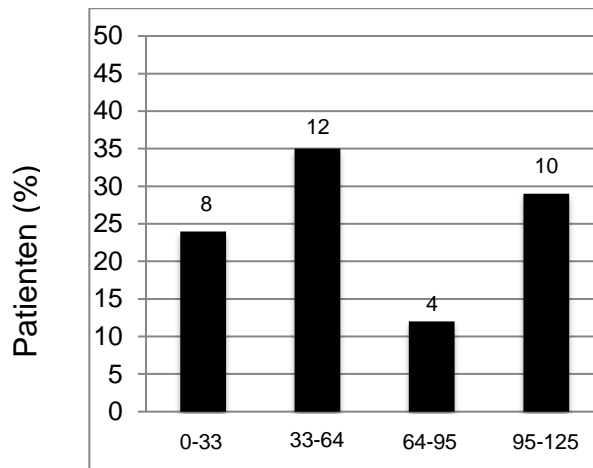


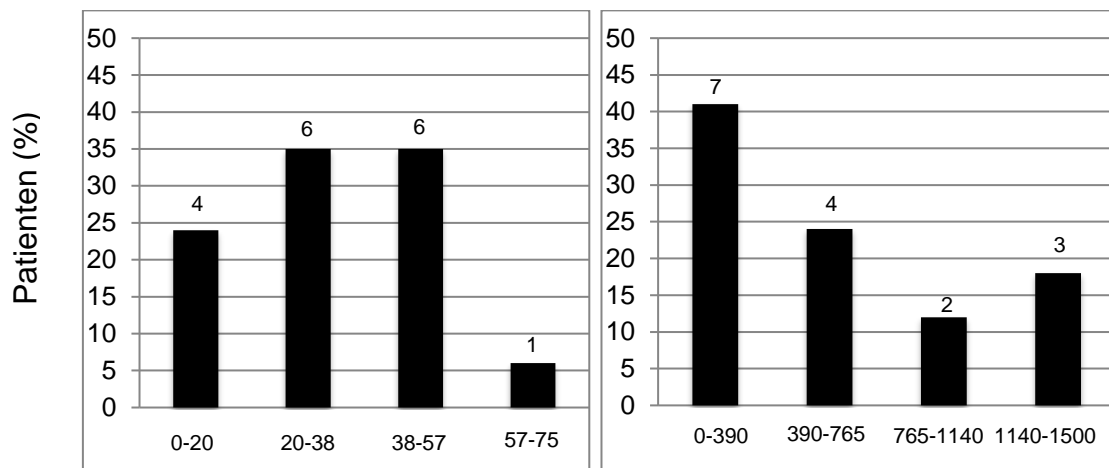
Abbildung 3a. Prozentuale Dosisreduktionen von Doxorubicin (schwarzer Balken), Ifosfamid (grauer Balken) und Etoposid (gestrichelter Balken) im untersuchten Patientenkollektiv bezogen auf die Gesamtdosis des entsprechenden Chemotherapieregimes. Die maximal erreichbare Chemotherapie-Dosis war jeweils 100%. Die genaue Prozentzahl der Patienten steht über der jeweiligen Säule geschrieben.





Dosis Etoposid (mg/m² KOF)

Abbildung 3b. Durchschnittlich applizierte Dosis pro Zyklus von Doxorubicin, Ifosfamid und Etoposid der mit EIA behandelten Patienten. Die genaue Anzahl der Patienten steht über der jeweiligen Säule geschrieben.



Dosis Doxorubicin (mg/m² KOF)

Dosis Ifosfamid (mg/m² KOF)

Abbildung 3c. Durchschnittlich applizierte Dosis pro Zyklus von Doxorubicin und Ifosfamid der mit AI-G behandelten Patienten. Die genaue Anzahl der Patienten steht über der jeweiligen Säule geschrieben.

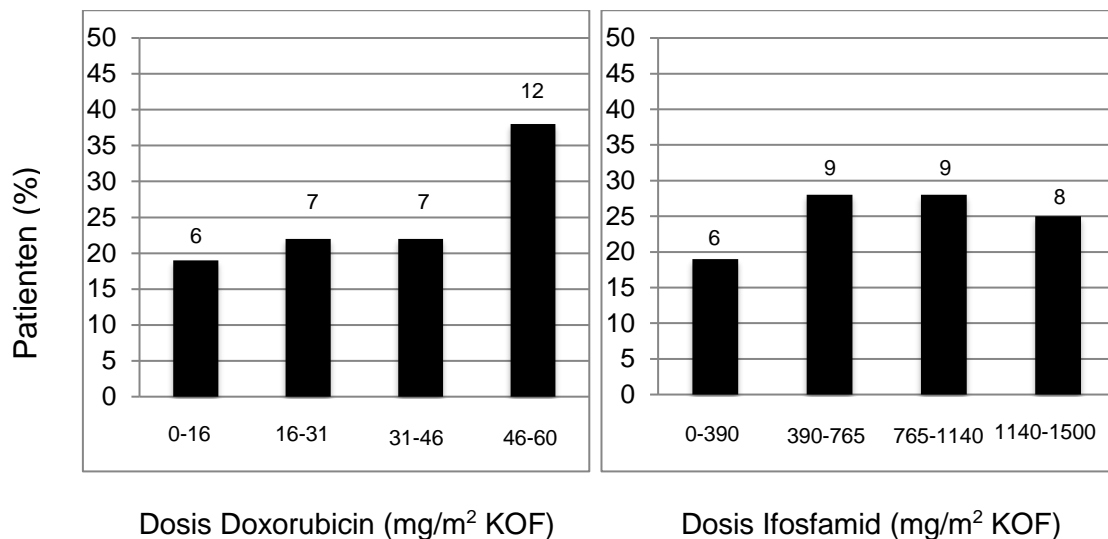


Abbildung 3d. Durchschnittlich applizierte Dosis pro Zyklus von Doxorubicin und Ifosfamid der mit AI 60/6 und AI 60/9 behandelten Patienten. Die genaue Anzahl der Patienten steht über der jeweiligen Säule geschrieben.

4.2 Kaplan-Meier-Überlebenskurven

Im folgenden Teil werden die Kaplan-Meier-Überlebensanalysen vorgestellt. Diese wurden zur Analyse eines möglichen Einflusses einzelner unterschiedlicher Ausprägungen ausgewählter Parameter auf das lokale progressionsfreie (LPFS), das progressionsfreie (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) der Patienten berechnet. Der zugehörige p-Wert des jeweiligen Log-rank-Tests wird in den Abbildungen mitangegeben.

4.2.1 Einfluss des Geschlechts

Aus den Kaplan-Meier-Kurven, die in Abbildung 4 dargestellt sind, zeigt sich, dass das Geschlecht im untersuchten Kollektiv keinen relevanten Einfluss auf das Überleben der Patienten hat. Dies zeigte sich sowohl für das LPFS, als auch für das PFS und OS.

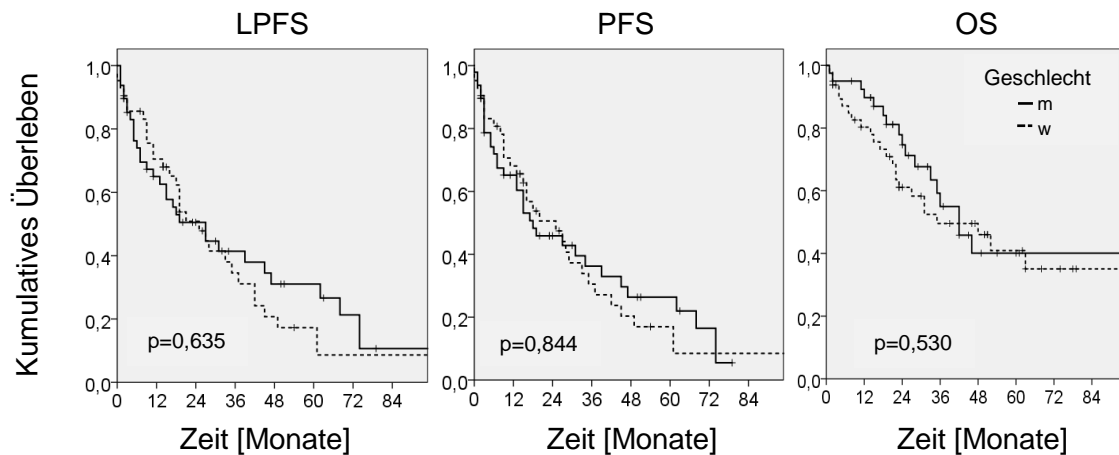


Abbildung 4. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Geschlechts auf das LPFS, das PFS und das OS. Der p-Wert des Log-Rank-Tests ist in den jeweiligen Abbildungen vermerkt.

4.2.2 Einfluss des Body Mass Index (BMI)

Bezogen auf den BMI der Patienten ließ sich eine Tendenz zu einem leicht schlechteren Krankheitsverlauf bei einem BMI von unter 26 verzeichnen. Dies wird durch die in Abbildung 5 dargestellten Daten verdeutlicht. Das mediane OS bei Patienten mit einem BMI von über 26 lag bei 50 Monaten im Gegensatz zu 30 Monaten bei Patienten mit einem BMI unter 26. Eine ähnliche, jedoch nicht signifikante, Tendenz fand sich beim LPFS und beim PFS.

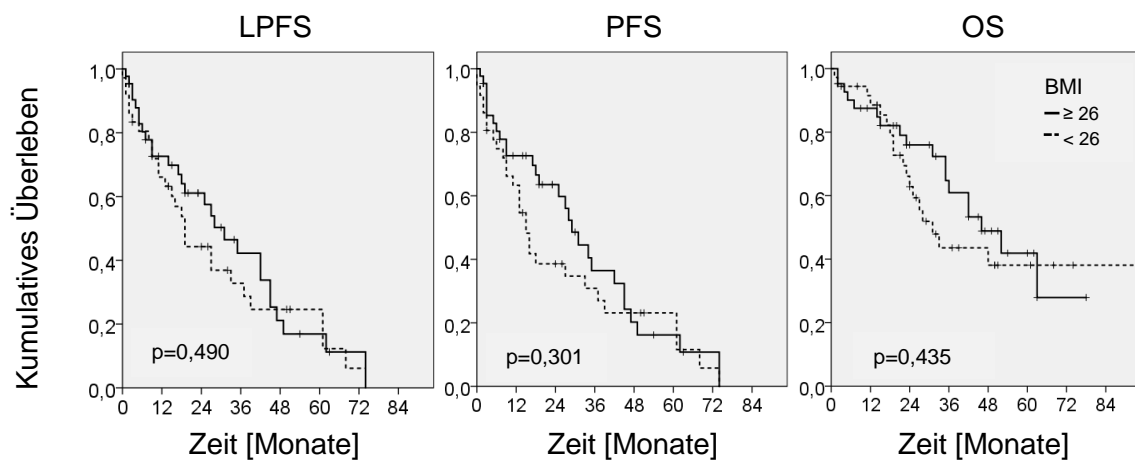


Abbildung 5. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des BMI auf das LPFS, das PFS und das OS. Das Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests ist in den jeweiligen Abbildungen vermerkt.

4.2.3 Einfluss der Sarkom-Entität

Bei näherer Betrachtung der Überlebenskurven in Bezug auf die Tumorentität fällt auf, dass die Liposarkome tendentiell einen günstigeren Verlauf im Vergleich zu allen anderen unter „others“ zusammengefassten Tumorentitäten aufwiesen, besonders in Bezug auf das OS. Dies wird in Abbildung 6 verdeutlicht.

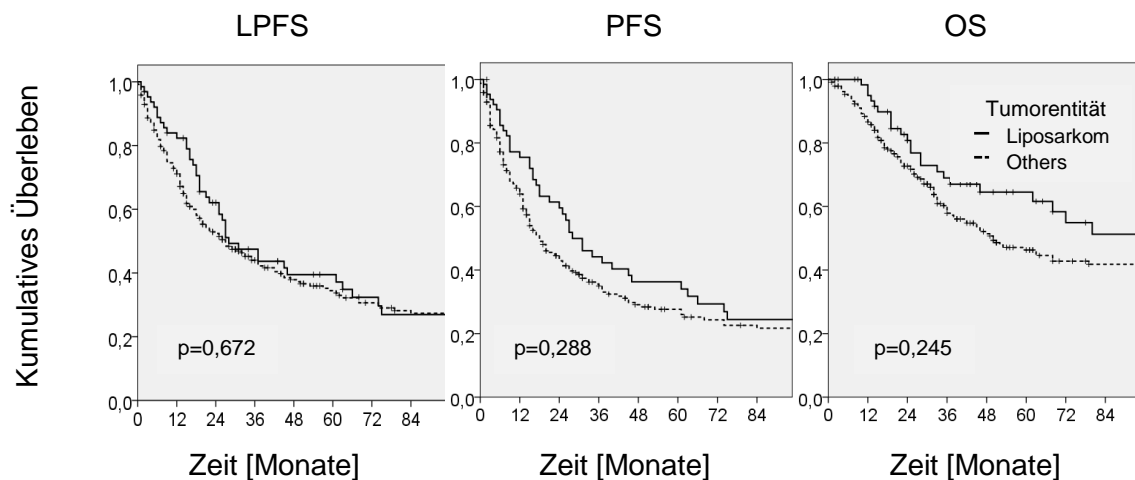


Abbildung 6. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss der Sarkom-Entität auf das LPFS, das PFS und das OS. Das Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests ist in den jeweiligen Abbildungen vermerkt.

4.2.4 Einfluss des Differenzierungsgrades

Darüber hinaus stellte der Differenzierungsgrad des Sarkoms bekanntermaßen einen entscheidenden prognostischen Faktor für das OS dar. Die in Abbildung 7a dargestellten Daten zeigen, dass Tumore mit einem Grading von 3 tendenziell eine schlechtere Prognose in Bezug auf das OS aufweisen.

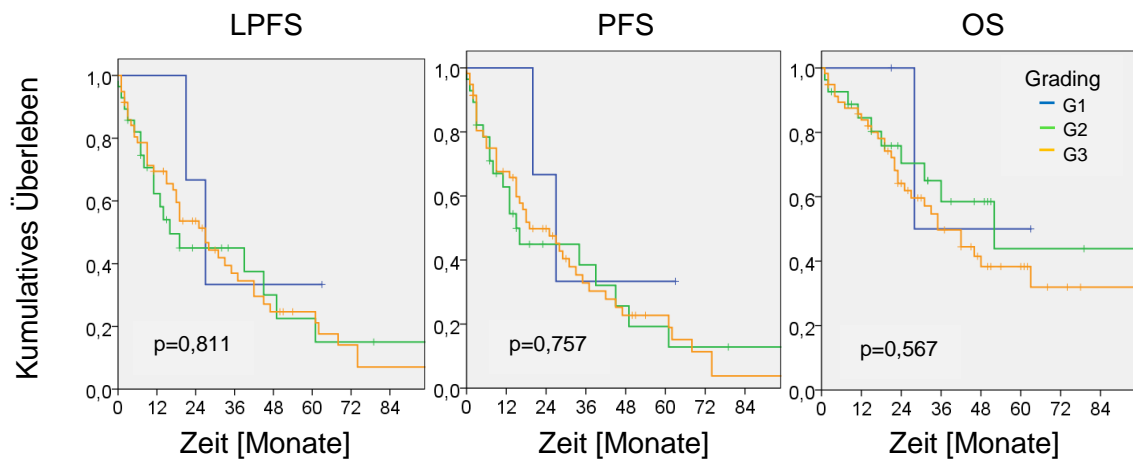


Abbildung 7a. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Differenzierungsgrades auf das LPFS, das PFS und das OS. Das Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests ist in den jeweiligen Abbildungen vermerkt.

Abbildung 7b zeigt die isolierte Analyse bezüglich eines Gradings von 2 im Vergleich zu einem Grading von 3.

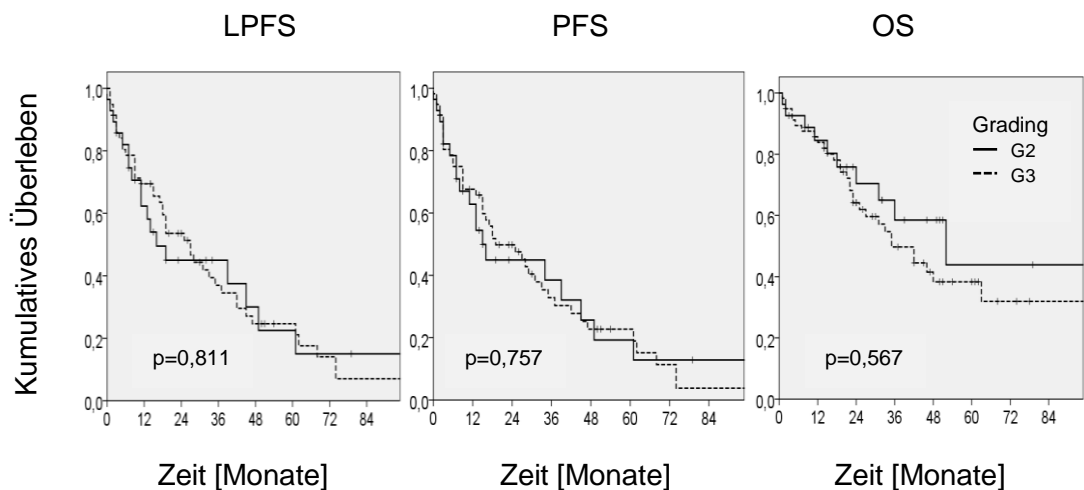


Abbildung 7b. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Differenzierungsgrades G2 vs G3 auf das LPFS, das PFS und das OS. Das Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests ist in den jeweiligen Abbildungen vermerkt.

4.2.5 Einfluss der Tumorgröße

Überdies konnte gezeigt werden, dass sich auch die Größe des Sarkoms auf das LPFS, das PFS und das OS auswirkt (siehe Abbildung 8). Patienten mit kleinen Tumoren profitierten hierbei besonders hinsichtlich des LPFS, es konnte jedoch auch ein positiver Einfluss auf das PFS und das OS verzeichnet werden.

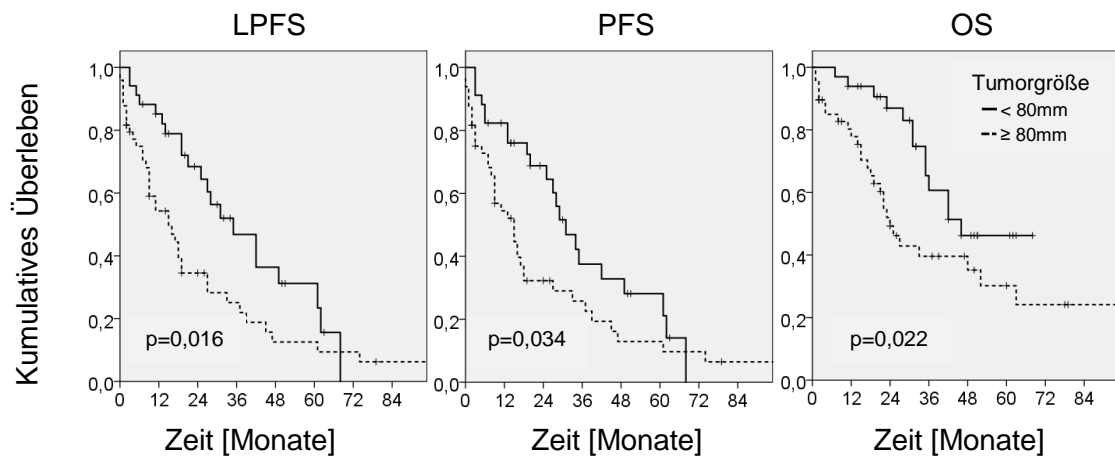


Abbildung 8. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss der Tumorgröße auf das LPFS, das PFS und das OS. Das Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests ist in den jeweiligen Abbildungen vermerkt.

4.2.6 Einfluss der Tumorlokalisation

Die Darstellung der Überlebenskurven für die Tumorlokalisation in Abbildung 9 verdeutlicht, dass an den Extremitäten lokalisierte Sarkome tendenziell einen besseren Verlauf nehmen als nicht-Extremitäten-Sarkome. Das gilt sowohl für das LPFS, als auch für das PFS und das OS.

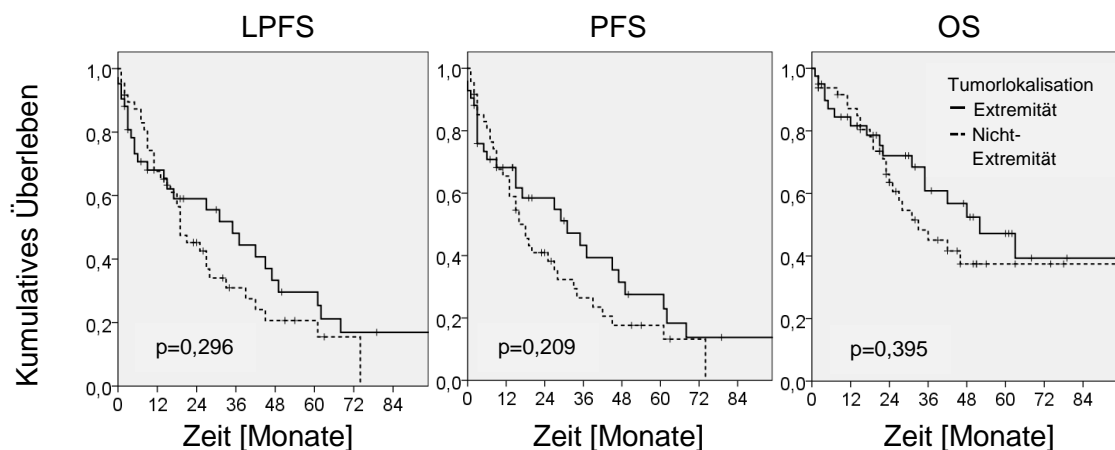


Abbildung 9. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss der Tumorlokalisation auf das LPFS, das PFS und das OS. Das Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests ist in den jeweiligen Abbildungen vermerkt.

4.2.7 Einfluss des Metastasen-Status zu Therapiebeginn

Bezüglich der Relevanz eines metastasierten Krankheitsstatus zu Therapiebeginn ergaben sich signifikante Werte hinsichtlich aller drei Überlebens-Endpunkte. Die Darstellung in Abbildung 10 zeigt, dass ein Patient, der eine systemische Erkrankung vorwies, eine signifikant schlechtere Prognose hinsichtlich des LPFS, des PFS und des OS hat verglichen mit Patienten, die unter einer lokalisierten Erkrankung leiden.

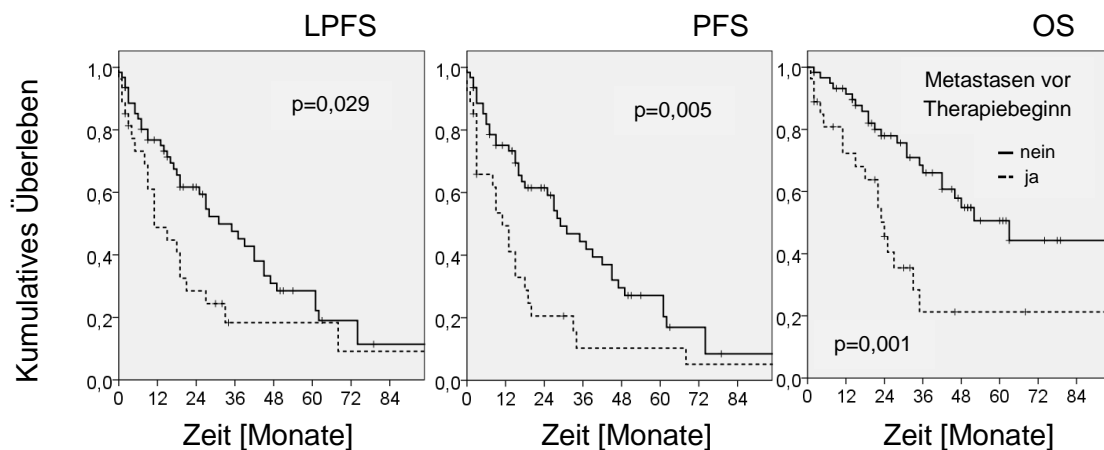


Abbildung 10. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Metastasen-Status zu Therapiebeginn auf das LPFS, das PFS und das OS. Das Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests ist in den jeweiligen Abbildungen vermerkt.

4.2.8 Einfluss des Faktors Erstdiagnose versus Rezidiv

Darüber hinaus ließ sich ein tendenziell leichter Überlebensnachteil bezüglich des PFS bei Patienten verzeichnen, die wegen eines Rezidivs in der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikums München behandelt wurden (siehe Abbildung 11).

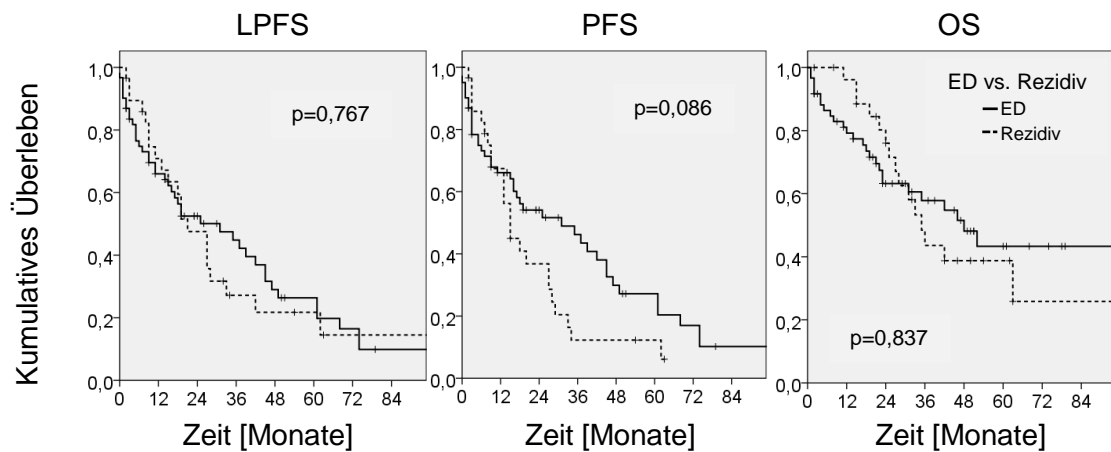


Abbildung 11. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Faktors Erstdiagnose versus Rezidiv auf das LPFS, das PFS und das OS. Das Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests ist in den jeweiligen Abbildungen vermerkt.

4.2.9 Einfluss des Chemotherapie-Regimes

Bezüglich des Chemotherapie-Regimes zeigen Patienten, die mit EIA (Etoposid, Adriamycin, Ifosfamid) behandelt wurden, im Vergleich zu den Patienten, die lediglich AI erhielten, tendenziell einen leicht besseren Verlauf hinsichtlich des LPFS. Die weitere Analyse deutet darauf hin, dass die Applikation des EIA-Regimes hinsichtlich des OS gleichwertig zum AI-Schema ist (siehe Abbildung 12a). Patienten, die mittels AI-G behandelt wurden, haben tendenziell in allen drei Überlebensendpunkten schlechtere Ergebnisse.

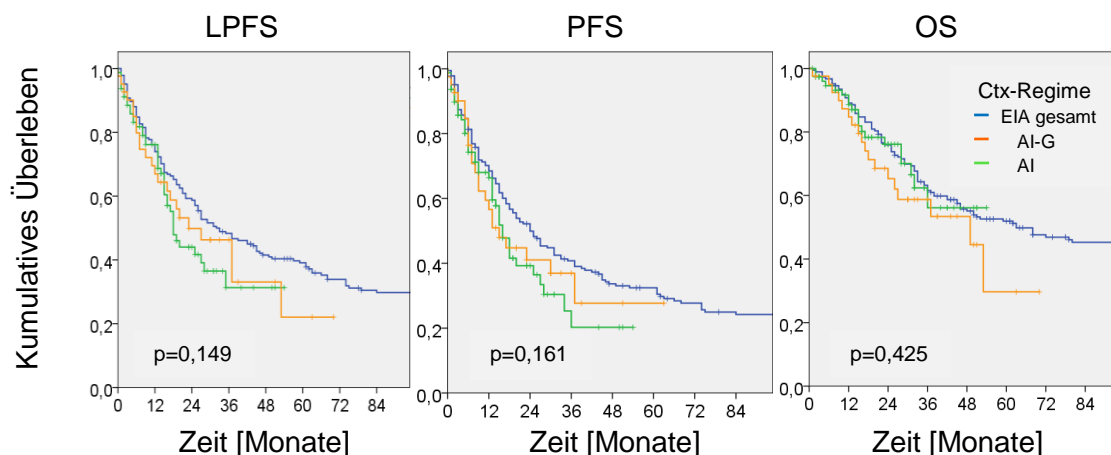


Abbildung 12a. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Chemotherapie-Regimes auf das LPFS, das PFS und das OS. Das Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests ist in den jeweiligen Abbildungen vermerkt.

Abbildung 12b zeigt die isolierte Überlebensanalyse der Patienten, die mit EIA therapiert wurden, im Vergleich zu den Patienten, die das Chemotherapieregime AI erhielten.

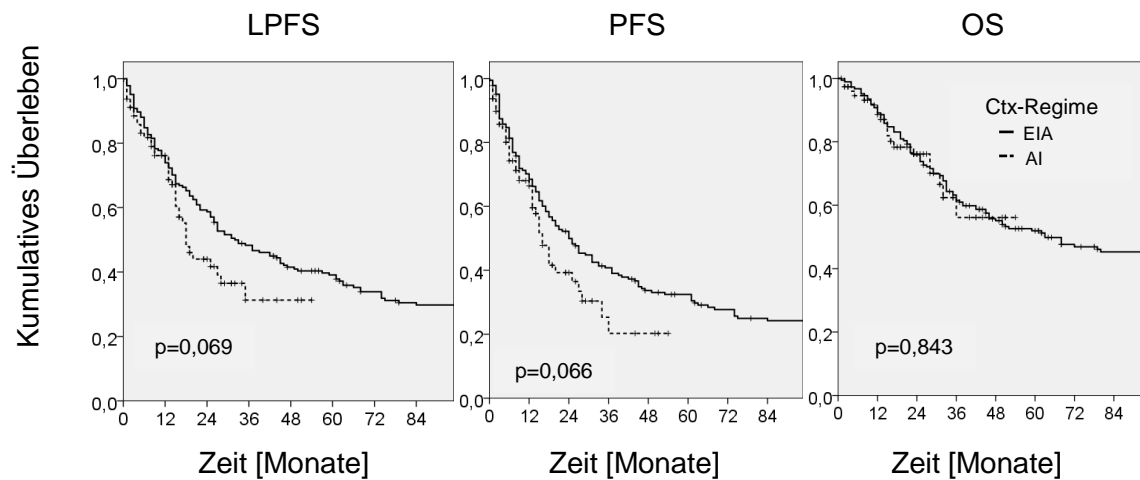


Abbildung 12b. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss der Chemotherapie-Regime EIA vs. AI auf das LPFS, das PFS und das OS. Das Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests ist in den jeweiligen Abbildungen vermerkt.

4.2.10 Einfluss der Anzahl der Chemotherapie-Zyklen

Darüber hinaus konnte anhand der Kaplan-Meier-Kurven gezeigt werden, dass eine Applikation von weniger als 5 Chemotherapie-Zyklen mit einem signifikant kürzeren LPFS, PFS und OS einherging (siehe Abbildung 13). Das LPFS und das PFS unter mindestens 5 Chemotherapie-Zyklen zeigten sich sogar doppelt so hoch als bei der Gabe von weniger als 5 Zyklen:

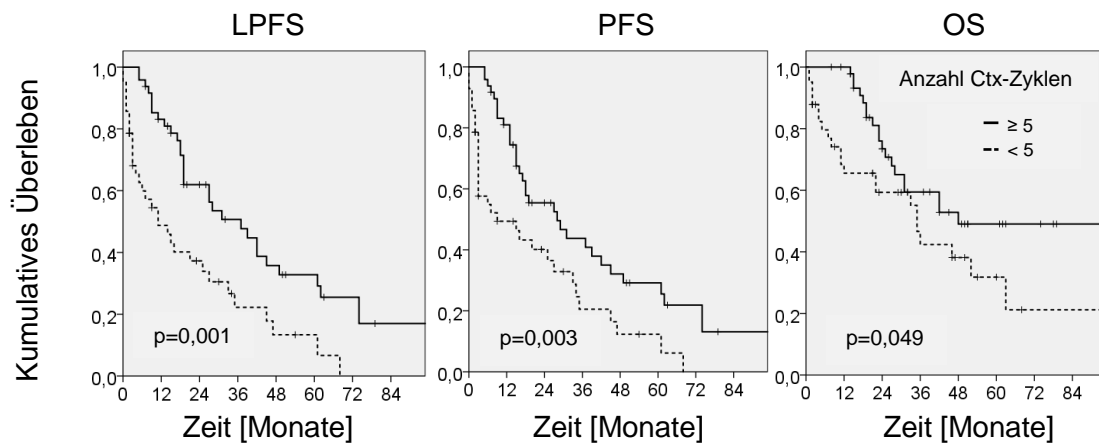


Abbildung 13. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss der Anzahl der Chemotherapiezyklen auf das LPFS, das PFS und das OS. Das Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests ist in den jeweiligen Abbildungen vermerkt.

4.2.11 Einfluss der Anzahl der Hyperthermie-Behandlungen

Auch in Bezug auf die Anzahl der Hyperthermie-Anwendungen konnte ein, wenngleich auch nicht signifikanter Überlebensvorteil von Patienten, die mindestens 8 Anwendungen erhielten, gegenüber denen, denen weniger als 8 Hyperthermien zuteilwurden, verzeichnet werden. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 14 dargestellt.

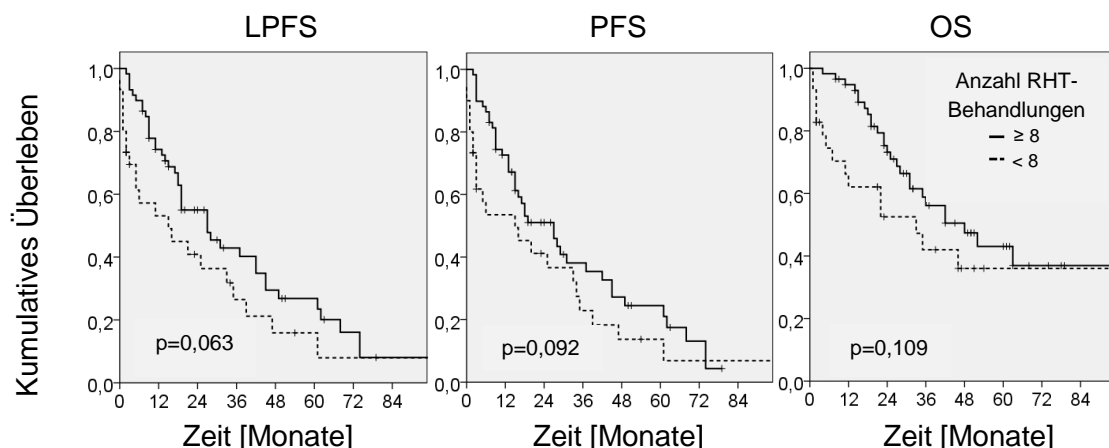


Abbildung 14. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss der Anzahl der Hyperthermie-Behandlungen auf das LPFS, das PFS und das OS. Das Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests ist in den jeweiligen Abbildungen vermerkt.

4.2.12 Einfluss des Therapieansprechens

Insgesamt wiesen die Patienten, deren Erkrankung unter der Therapie progredient verlief, eine infauste Prognose auf (siehe Abbildungen 15a und 15b).

Abschließend ergab sich für die adjuvant behandelten Patienten, die im Verlauf weiterhin keinen makroskopischen Tumorrest aufwiesen, den größten Überlebensvorteil in Bezug auf OS (siehe Abbildung 15c).

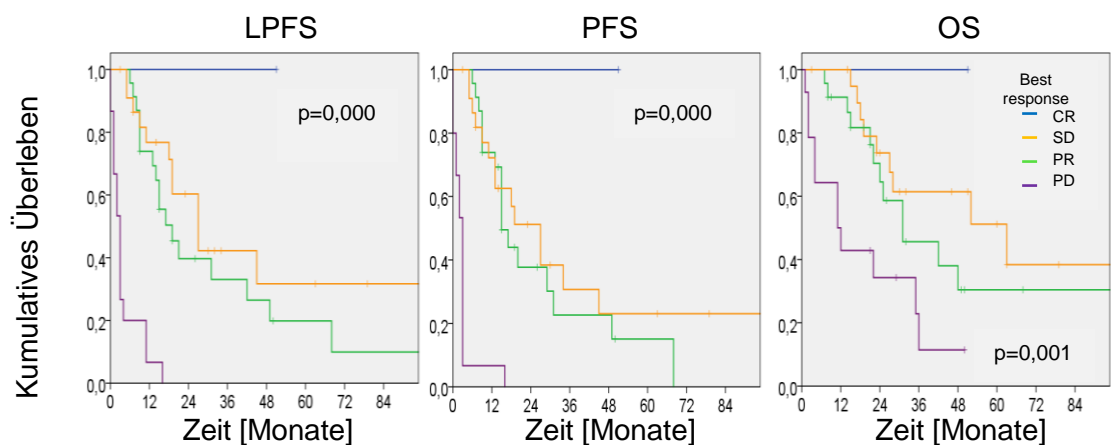


Abbildung 15a. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Therapieansprechens auf das LPFS, das PFS und das OS. Das Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests ist in den jeweiligen Abbildungen vermerkt.

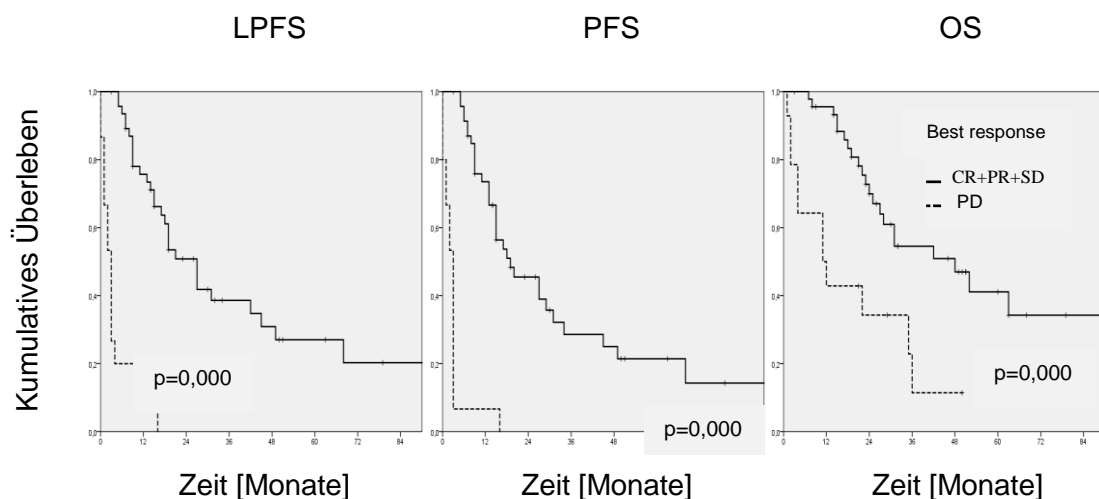


Abbildung 15b. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Therapieansprechens (CR+PR+SD vs. PD) auf das LPFS, das PFS und das OS. Das Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests ist in den jeweiligen Abbildungen vermerkt.

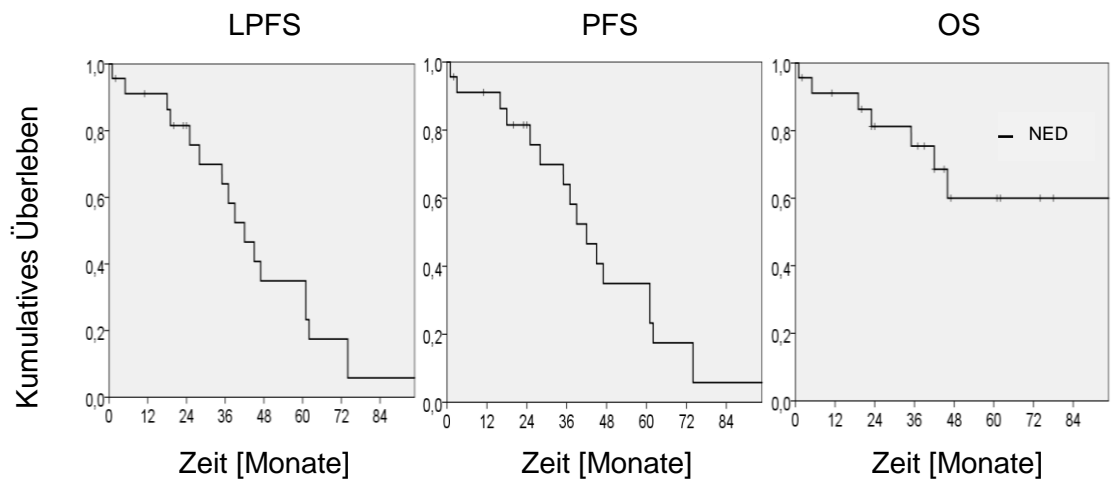
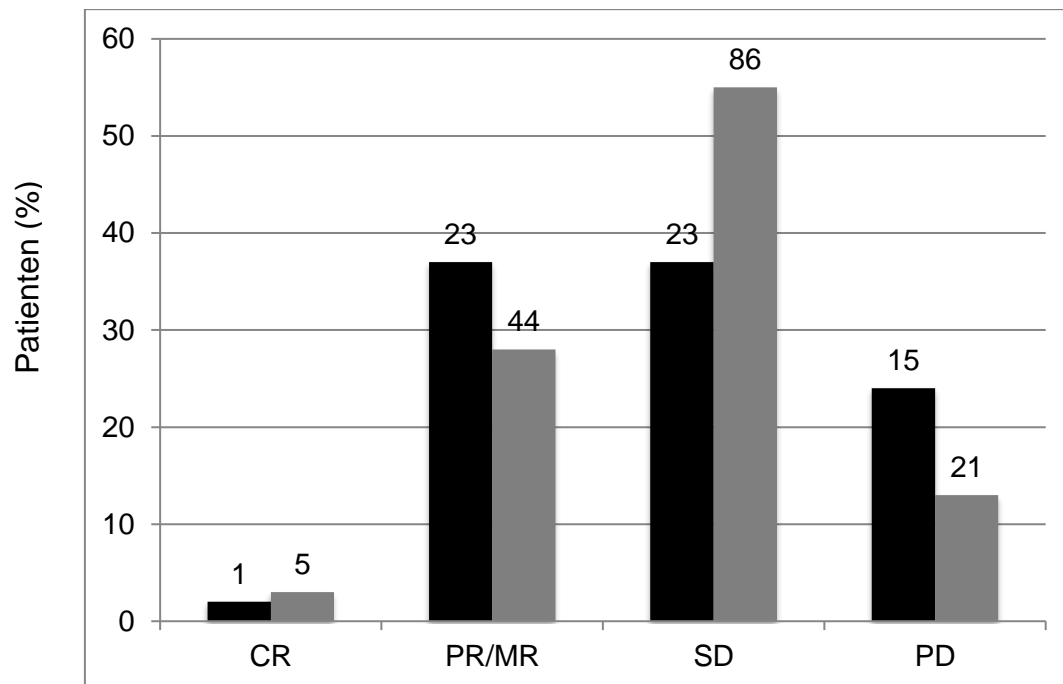


Abbildung 15c. Kaplan-Meier-Analyse zu des Therapieansprechens (NED) auf das LPFS, das PFS und das OS. Das Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests ist in den jeweiligen Abbildungen vermerkt.

4.3 Vergleich geriatrischer mit nicht-geriatrischer Population

Die geriatrische Population dieser Arbeit weist einige Unterschiede zu einer nicht-geriatrischen Vergleichspopulation, die ihrerseits 214 Patienten umfasst. Der Alters-Median beträgt 49 Jahre im Gegensatz zu 70 Jahren in der geriatrischen Population. Zudem ist auffällig, dass 35% der jüngeren Patienten eine Tumorgöße von mehr als 120 Millimetern aufwiesen, wohingegen sich der höchste Anteil an geriatrischen Patienten mit einer Tumorgöße von 80-120 Millimetern präsentierte. Überdies ist ein Tumor-Differenzierungsgrad von 3 bei 51% der jüngeren im Gegensatz zu 65% bei den älteren Patienten vertreten. Die geriatrischen Tumorpationen werden außerdem häufiger wegen eines Rezidivs therapiert (32% vs. 22%) und präsentieren sich öfter mit Metastasen vor Therapiebeginn (30% vs. 19%). Synovial-Sarkome kamen sechsmal häufiger in der jüngeren Population vor (13% vs. 2%) und Leiomyosarkome zweimal häufiger (21% vs. 13%), wohingegen das ältere Patientenkollektiv die dreifache Anzahl „Sonstige Entitäten“ umfasst (23% vs. 9%); unter „Sonstige Entitäten“ werden seltenere Subentitäten zusammengefasst. Überdies erhielt die Hälfte aller nicht-geriatrischen Patienten eine therapiebegleitende Strahlentherapie, wohingegen lediglich 1/3 der geriatrischen Patienten während des Regimes radiotherapiert wurde. Mehr als doppelt so viele junge wie alte Patienten erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie. Im Gegensatz dazu

wurden 61% der geriatrischen Patienten nach präoperativer Systemtherapie R0-reseziert, wohingegen eine R0-Resektion nur 47% der jungen Patienten zuteilwurde. Zuletzt sticht ein Unterschied im Therapieansprechen hervor: diesbezüglich leiden beinahe doppelt so viele geriatrische Patienten an einer progredienten Erkrankung unter Therapie im Vergleich zu den jüngeren Patienten (Abb. 16).



Radiologisches Ansprechen
(schwarze Säulen: Patienten ≥65 Jahre, graue Säulen: <65 Jahre)

Abbildung 16. Prozentuale Verteilung des radiologischen Therapieansprechens im geriatrischen Patientenkollektiv im Vergleich zum nicht-geriatrischen Patientenkollektiv. Die genaue Patientenanzahl steht über der jeweiligen Säule geschrieben.

Zusätzlich zu den Unterschieden existieren jedoch auch Gemeinsamkeiten der beiden Populationen

Beispielsweise fällt auf, dass beide Populationen im Median eine ähnliche Anzahl an Chemotherapie-Zyklen bzw. Hyperthermie-Behandlungen erhalten haben. Im Gegensatz zu der unterschiedlichen Verteilung der neoadjuvanten Therapie wird in beiden Kollektiven beinahe der gleiche Anteil an Patienten adjuvant therapiert (26% der älteren und 27% der jüngeren Patienten).

In Tabelle 15 wird die Gegenüberstellung der geriatrischen Population und des jüngeren Patientenkollektivs dargestellt:

Tabelle 15. Gegenüberstellung der geriatrischen und der jungen Population

≥65Jahre:		90	<65Jahre:	214
Medianes Alter				
Alter (Intervall)		70 (65-80)		49 (18-64)
Geschlecht				
Weiblich		42 (47%)		111 (52%)
Männlich		48 (53%)		103 (48%)
BMI				
	Median (Intervall)	26 (17-40)		25 (16-48)
	n.e.	11		n.e. 102
Tumorlokalisation				
Extremität		42 (47%)		78 (36%)
Stamm		14 (16%)		46 (21%)
Retroperitoneal		16 (18%)		54 (25%)
Viszeral		12 (13%)		23 (11%)
Uterus		4 (4%)		11 (5%)
Kopf und Hals		2 (2%)		2 (1%)
	n.e.	0		n.e. 0
Tumortiefe				
Superfiziell gelegen		5 (6%)		4 (2%)
Tief gelegen		84 (94%)		207 (98%)
	n.e.	1		n.e. 3
Tumorgroße				
< 50mm		14 (17%)		18 (9%)
50-79mm		20 (24%)		54 (28%)

80-120mm	28 (34%)	51 (27%)
> 120mm	21 (25%)	67 (35%)
n.e.	7	n.e. 24
Grading		
1	3 (3%)	5 (2%
2	28 (31%)	99 (46%
3	58 (65%)	110 (51%)
n.e.	1	n.e. 0
Tumorentität		
UPS	28 (31%)	61 (29%
Liposarkom	20 (22%)	44 (21%
<i>dedifferenziert</i>	14 (14%)	31 (14%
<i>myxoid</i>	1 (1%)	10 (5%
<i>pleomorph</i>	2 (2%)	0 (0%
<i>gut differenziert</i>	3 (4%)	3 (1%
Leiomyosarkom	12 (13%)	44 (21%)
Angiosarkom	3 (3%)	6 (3%
Synovialsarkom	2 (2%)	28 (13%)
MPNST	4 (4%)	11 (5%
Sonstige Entitäten	21 (23%)	20 (9%)
n.e.	0	n.e. 0
Metastasen		
Keine Metastasen	62 (70%)	173 (81%
Metastasen	27 (30%)	41 (19%)
n.e.	1	n.e. 0
Diagnosestadium		
Erstdiagnose	61 (68%)	166 (78%
Rezidiv	29 (32%)	48 (22%)
n.e.	0	n.e. 0
Therapie vor aktuellem Rezidiv		

OP		31 (34%)	45 (21%
	n.e.	0	n.e. 0
RTx		8 (9%)	12 (6%
	n.e.	0	n.e. 0
CTx		4 (4%)	5 (2%
	n.e.	0	n.e. 0
Therapie			
Regime			
	EORTC	6 (7%)	99 (46%
	EIA	36 (40%)	43 (20%
	AI-G	16 (18%)	25 (12%
	AI 60/6 & 60/9	32 (36%)	47 (22%
	n.e.	0	n.e. 0
Therapiezyklen			
	Anzahl Patienten	90 (100%)	214 (100%
	Keine Therapie	0	n.t. 0
	Median (Intervall)	5 (1-9)	6 (1-8
RHT			
	Anzahl Patienten	90 (100%)	167 (78%
	Keine Therapie	0	n.t. 47
	Median (Intervall)	8 (1-18)	11 (1-16
	n.e.	1	
RTx			
	Initiale Radiotherapie	0 (0%)	2 (1%
	Begleitende Radiotherapie	29 (33%)	107 (50%
	n.e.	3	n.e. 0
OP			
	Ausschließlich initiale OP	30 (34%)	76 (36%
	Ausschließlich begleitende OP	19 (21%)	76 (36%
	Initiale und begleitende OP	9 (10%)	29 (14%
	n.e.	1	n.e. 0
NAT			
(Neoadjuvante			

Therapie)					
Neoadjuvante Therapie		18 (20%)		103 (48%	
Resektion	nach neoadjuvanter Therapie				
R0		11 (61%)		48 (47%	
R1		6 (33%)		46 (45%	
R2		1 (6%)		9 (9%	
n.e.		0		n.e. 0	
Radiologisches Ansprechen					
CR		1 (2%)		5 (3%	
PR/MR		23 (37%)		44 (28%	
SD		23 (37%)		86 (55%	
PD		15 (24%)		21 (13%	
AT (Adjuvante Therapie)					
Adjuvante Therapie		23 (26%)		58 (27%	
Radiologisches Ansprechen					
NED		23 (100%)		58 (100%	
n.e.		5		n.e. 0	

4.3.1 Einfluss des Patientenalters

Anhand der Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abbildung 17 wird der Einfluss des Patientenalters auf das LPFS, das PFS und das OS verdeutlicht:

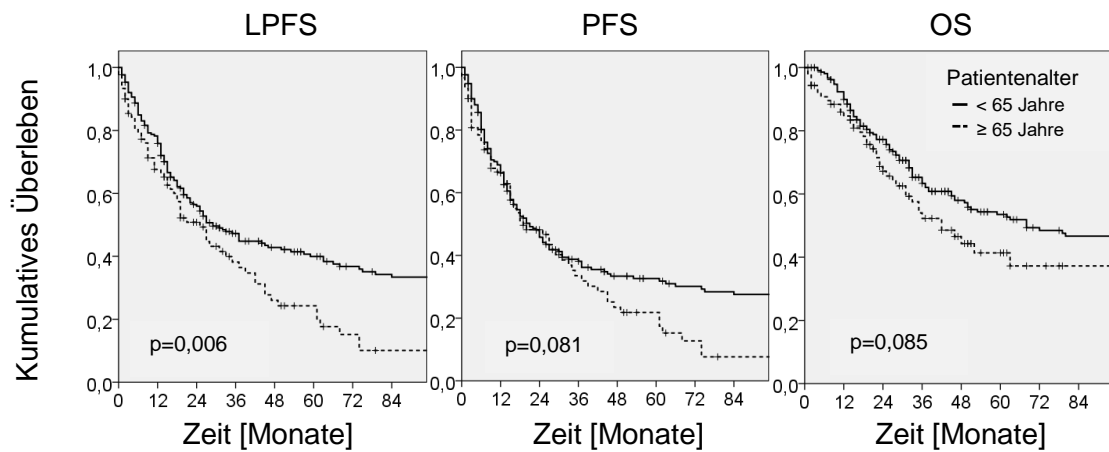


Abbildung 17. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Patientenalters auf das LPFS, das PFS und das OS. Das Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests ist in den jeweiligen Abbildungen vermerkt.

Aus den Abbildungen geht hervor, dass die Mediane für das LPFS und das PFS sowohl für die geriatrischen Patienten als auch für die nicht-geriatrischen Patienten bei ungefähr 28 Monaten lagen. Im Gegensatz dazu unterschieden sich die beiden Kollektive signifikant im Hinblick auf den Verlauf ab einem LPFS von 40 Monaten. Die jüngeren Patienten wiesen hierbei einen deutlichen Überlebensvorteil auf. Eine ähnliche jedoch nicht signifikante Tendenz konnte beim PFS beobachtet werden.

Hinsichtlich des OS zeigte sich ein von Beginn an tendenziell schlechterer Verlauf bei den älteren Patienten.

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abbildung 18 zeigen den Einfluss des Patientenalters nur der Patienten, die vor Therapiebeginn keine Metastasen aufwiesen, auf das LPFS, das PFS und das OS:

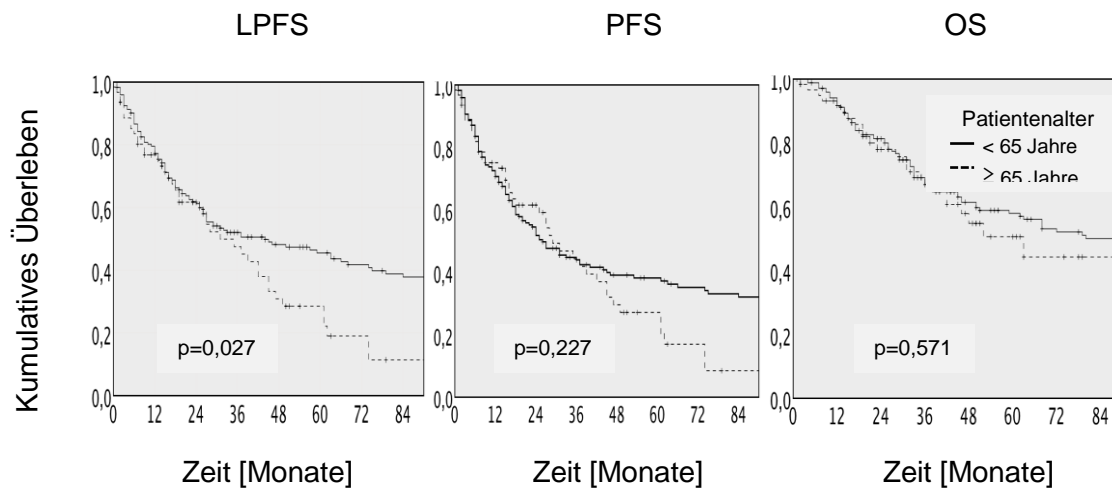


Abbildung 18. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Patientenalters der Patienten ohne Metastasen zu Therapiebeginn auf das LPFS, das PFS und das OS. Das Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests ist in den jeweiligen Abbildungen vermerkt.

Es wird deutlich, dass sich bei den Patienten, die zum Zeitpunkt des Therapiestarts keine Metastasen aufweisen, lediglich das lokalprogressionsfreie Überleben in Bezug auf das Alter signifikant unterscheidet. Auch hier weisen die jüngeren Patienten einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber den älteren Patienten auf. Bezüglich des progressionsfreien Überlebens lässt sich ebenfalls eine solche Tendenz ableiten, das Gesamtüberleben unterscheidet sich jedoch nicht in den beiden Alterskollektiven, wie der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven verdeutlicht.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Anhand der vorliegenden Überlebensanalysen von 90 Sarkom-Patienten ab einem Alter von 65 Jahren, die in der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikums München behandelt wurden, wurde der Einfluss verschiedener Parameter auf das lokale progressionsfreie Überleben, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben analysiert. Es zeigte sich, dass sowohl ein Tumor-Differenzierungsgrad von 3 und eine große Tumorgröße als auch die Diagnose von Metastasen zu Therapiebeginn mit

einem deutlich kürzeren Überleben assoziiert waren. Überdies bedeutete eine anhaltende Tumorfreiheit nach erfolgreicher Tumorextirpation und adjuvanter Chemotherapie ein Vorteil für das Überleben der geriatrischen Patienten. Die Applikation einer reduzierten Anzahl an Chemotherapie-Zyklen war dagegen mit einem schlechteren Verlauf assoziiert.

In einem Vergleich der geriatrischen Population dieser Arbeit mit einem jüngeren Patientenkollektiv wurde deutlich, dass die älteren Tumorpatienten sich häufiger mit einem Rezidiv, einem Tumor-Differenzierungsgrad von 3 und Metastasen vor Therapiebeginn präsentierten. Bei den jungen Patienten fanden sich zudem relativ mehr Synovialsarkome und Leiomyosarkome. Darüber hinaus wurden weniger alte Patienten therapiebegleitend radiotherapiert und erhielten seltener eine neoadjuvante Chemotherapie. Im Gegensatz dazu wurde in beiden Kollektiven beinahe der gleiche Anteil an Patienten adjuvant systemtherapiert. Abschließend fiel auf, dass beinahe doppelt so viele geriatrische Patienten an einer progredienten Erkrankung unter Therapie litten im Vergleich zu den jüngeren Patienten.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Geriatrische Population

Zunächst muss hervorgehoben werden, dass die Population einer Vorselektion unterlag. Es erfolgte keine zufällige Selektion der Sarkompatienten, sondern allen war gemein, dass sie im Vorfeld in der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikums München behandelt wurden. Diese Vorselektion mag sicherlich dazu geführt haben, dass Patienten, die beispielsweise aufgrund von einer begrenzten Tumorausdehnung heimatnah behandelt wurden, oder Patienten, die zu viele Komorbiditäten und einen zu schlechten Allgemeinzustand aufwiesen, in der vorliegenden Analyse nicht erfasst wurden.

Zunächst fällt die Ähnlichkeit der Lokalisations-Verteilung der Sarkome der geriatrischen Population mit den Werten in der Literatur auf (von Mehren et al., 2014). Entsprechend der NCCN guidelines, welche aufgrund der jüngeren Studienpopulationen tendenziell eher für die Therapie nicht-geriatrischer

Patienten ausgelegt sind, waren mehr als die Hälfte der Sarkome der geriatrischen Patienten dieser Arbeit an Extremitäten und Körperstamm lokalisiert. Zudem befanden sich rund 1/3 der Sarkome der geriatrischen Population viszeral bzw. retroperitoneal, was ebenfalls den in den Therapieguidelines und in anderen Publikationen erfassten Durchschnittswerten entspricht (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014, von Mehren et al., 2014). Auch in der analysierten Population stellten uterine Sarkome und Sarkome der Kopf-Hals-Region eine Seltenheit dar. In der geriatrischen Population stellten die Undifferenzierten Pleomorphen Sarkome (UPS), die Liposarkome und die Leiomyosarkome die drei häufigsten Subtypen dar. Diese Rangfolge entspricht ebenso den Werten der aktuellen Literatur (Ducimetiere et al., 2011, Lawrence et al., 1987). Die Ähnlichkeit der Lokalisations- und Entitätenverteilung der Sarkome zwischen der geriatrischen Population und der Literatur, in der die älteren Patienten eher unterrepräsentativ berücksichtigt sind, legt nahe, dass sich Sarkome in alten Tumorpatienten nicht grundsätzlich von den Sarkomen junger Patienten unterscheiden. Auch in der vorliegenden Analyse wird dies deutlich: Die Verteilung der Sarkomentitäten ähnelte sich in beiden Kollektiven stark (siehe Tabelle 13). So litten 31% der geriatrischen und 29% der jüngeren Patienten an einem UPS, und 22% der älteren sowie 21% der jüngeren Patienten wiesen ein Liposarkom auf. Jeweils 3% der Patienten in beiden Kollektiven litten unter einem Angiosarkom, und bei 4% der geriatrischen beziehungsweise 5% der jüngeren Patienten wurde ein MPNST diagnostiziert. Lediglich beim Leiomyosarkom und beim Synovialsarkom gab es deutlich auffällige Unterschiede in der Verteilung bei den jüngeren und älteren Patienten (13% vs. 21% und 3% vs. 13%).

In der untersuchten geriatrischen Population wiesen rund 2/3 der Sarkome ein Grading von 3 auf und 1/3 der Patienten einen großen Tumor mit 80-120 Millimetern. In Kombination mit der Tumortiefe (94% der Patienten litten an tief gelegenen Sarkomen), einer Metastasierungsrate von 30% vor Therapiebeginn und dem Ergebnis, dass 1/3 der geriatrischen Patienten wegen eines Rezidiv behandelt wurden, entsprachen die in der Literatur angegebenen Daten den Daten dieser Arbeit bezüglich der Präsentation geriatrischer Tumorpatienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Lahat et al., 2009, Boden et al., 2006). Anhand dieser Parameter lassen sich die meisten der in der Medizinischen

Klinik III des Universitätsklinikums München behandelten und dieser Untersuchung zugrundeliegenden geriatrischen Patienten als „Hochrisiko-Patienten“ einstufen, was leitliniengerecht bei jüngeren Patienten eine entsprechende intensive Tumorbehandlung bedeutet hätte (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014). Die Daten dieser Arbeit legen jedoch auch nahe, dass die geriatrischen Patienten zurückhaltender behandelt wurden. Es erhielten 20% der geriatrischen Patienten eine neoadjuvante Systemtherapie und 33% der Patienten eine therapiebegleitende Strahlentherapie.

Ein weiterer interessanter Aspekt des Vergleichs der Populationen liegt darin, dass nach neoadjuvanter Chemotherapie 61% der geriatrischen Patienten R0-reseziert wurden. Im Gegensatz dazu konnte nur in 47% der jüngeren Patienten ein solches Resektionsergebnis nach präoperativer Systemtherapie erreicht werden.

Der Umstand, dass die Patienten der geriatrischen Population vermehrt an einer progredienten Erkrankung unter Therapie litten im Vergleich zu den jüngeren Patienten, kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass die älteren Patienten vermehrt Komorbiditäten aufwiesen, die laut einer Studie von Extermann et al. (2000) im Alter zunehmen. Wie bereits erwähnt stellen die Komorbiditäten einen wichtigen prädiktiven Parameter für die Therapie-assoziierte Toxizität bei geriatrischen Tumorkranken dar (Hurria et al., 2011, Asmis et al., 2008). Da die Komorbiditäten in der untersuchten Population nicht miterhoben wurden, sollte dies bei folgenden Studien dringend mitberücksichtigt werden.

Einen negativen Einfluss auf das Überleben in der geriatrischen Population können die bereits ausgeführten prognostischen Faktoren wie beispielsweise ein hoher Tumor-Differenzierungsgrad, die vermehrt bei den älteren Patienten anzutreffen waren, gehabt haben. Auch dies konnte möglicherweise durch Komorbiditäten bedingt gewesen sein. Zusätzlich negativ beeinflusst haben kann der Umstand, dass die älteren Patienten weniger neoadjuvante Chemotherapie und weniger therapiebegleitende Strahlentherapie erhielten. Auch hier spielten womöglich die Komorbiditäten und der Umstand, dass es sich um besonders maligne Tumoren handelte, eine Rolle.

Einfluss einzelner Parameter auf das Überleben

Zunächst konnte gezeigt werden, dass die Therapie bei geriatrischen Patienten mit einem BMI von unter 26 tendenziell mit einem schlechteren Überleben assoziiert war. Die Ursache des Untergewichtes, wie beispielsweise die Tumorkachexie oder Unterernährung, mag eine Rolle spielen. Diese wurde in dem untersuchten Patientenkollektiv nicht weiter differenziert, sollte jedoch in folgenden Studien gesondert betrachtet werden. Bereits Balducci et al. machten auf die Bedeutung einer adäquaten Ernährung von geriatrischen Tumorkranken aufmerksam, da die Mangelernährung aufgrund von Schluckbeschwerden und eines nachlassenden Geschmacksempfindens besonders alte Patienten beträfe (Balducci and Extermann, 2000b) (Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, 2007). Die Deutsche Krebsgesellschaft betont überdies, dass rund ¼ aller Tumorkranken nicht an ihrer Tumorerkrankung, sondern an Malnutrition sterben (Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, 2007). Diese Probleme ließen sich mit einem geriatrischen Assessment zur Therapieplanung besser erheben und individuell berücksichtigen (Extermann et al., 2004).

Darüber hinaus wurde durch die vorliegende Arbeit der in der Literatur beschriebene Überlebensvorteil für Patienten mit Liposarkomen (Cerny et al., 2006) auch für geriatrische Patienten bestätigt. Die Angiosarkome und die Synovialsarkome, die bekanntermaßen die weitaus schlechteste Prognose unter den Subentitäten vorweisen (Cerny et al., 2006), waren in dieser Arbeit zusammen mit vielen weiteren seltenen Tumorentitäten in der Gruppe der „Sonstigen Entitäten“ zusammengefasst worden. Daher ist an dieser Stelle ein mögliches Confounding hin zu einem schlechteren Überleben der „Sonstigen Entitäten“ nicht auszuschließen. Um sichere Aussagen bezüglich der prognostischen Bedeutung der unter „Sonstigen Entitäten“ zusammengefassten Subentitäten treffen zu können, müssen an dieser Stelle weitere differenzierte Analysen vorgenommen werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass auch bei geriatrischen Patienten ein Tumordifferenzierungsgrad von 3, ein großer Tumor und Metastasen zu Therapiebeginn prognostisch ungünstig sind. Demnach scheint bei

geriatrischen Patienten die Hochrisikosituation der allgemein anerkannten Konstellation dieser Parameter zu entsprechen, die in den NCCN bzw. den ESMO Guidelines ausgearbeitet worden ist (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014, von Mehren et al., 2014) .

Darüber hinaus konnte ein Überlebensvorteil von Extremitäten-Sarkomen im Vergleich zu nicht-Extremitäten-Sarkomen auch in der geriatrischen Population verzeichnet werden. Da laut Ballo et al. die Therapie der nicht-Extremitätensarkome aus verschiedenen Gründen schwieriger ist als die der Extremitäten-Sarkome, besteht an dieser Stelle die Möglichkeit, dass die geriatrischen Patienten mit nicht-Extremitätensarkomen weniger Therapie erhielten und deshalb kürzer lebten (Ballo et al., 2007).

Insgesamt zeigte sich eine schlechte Verträglichkeit der Chemotherapie bei den geriatrischen Patienten, da nur etwa die Hälfte der Patienten 50% oder mehr der vorgesehenen Dosis erhielten. Trotzdem ergab sich bei mehr als 70% der geriatrischen Patienten durch die Chemotherapie mit Hyperthermie eine partielle Remission (PR, 37%) bzw. eine stabile Erkrankung (SD, 37%). Diese Ergebnisse ähneln den Resultaten der Studie von Issels et al. (2010), in der Ansprechraten von 28,8% durch die Kombination aus Chemotherapie und Hyperthermie erzielt werden konnten. Dieses Ergebnis legt den bislang unklaren Profit geriatrischer Tumorpatienten von einer systemischen Chemotherapie nahe und drängte die Relevanz des chronologischen Alters von Patienten mit Sarkomen in den Hintergrund. Dies deckt sich mit den vorbeschriebenen Erkenntnissen aus der Literatur, dass die Applikation einer Chemotherapie Patienten, die älter als 75 Jahre alt waren, einen signifikant erhöhten Überlebensvorteil bot im Vergleich zu Patienten, denen Best Supportive Care zuteilwurde (Garbay et al., 2013). Die Bekämpfung der Chemotherapie-assoziierten Toxizität stellt somit einen wegweisenden Ansatz dar, insgesamt höhere Chemotherapiedosen zu erzielen und folglich das Überleben von Sarkompatienten langfristig zu verbessern. Dies könnte beispielsweise durch eine langsame Dosissteigerung der Chemotherapeutika im Therapieverlauf erreicht werden.

Weiterhin ergibt die Auswertung des Chemotherapie-Regime ein interessantes Ergebnis. Patienten, die EORTC-Studien-unabhängig mit EIA (Etoposid, Ifosfamid, Adriamycin) und Hyperthermie behandelt wurden, zeigten ein

tendenziell besseres Überleben als Patienten, die das neue um das Etoposid reduzierte Regime (AI, AI-G) mit Hyperthermie erhielten. In einer weiteren Untersuchung müsste gezielt untersucht werden, ob sich dieser Trend bestätigen lässt und ob Etoposid bei der Population der geriatrischen Patienten tatsächlich zu einem besseren Verlauf unter Therapie beiträgt. Wegen der durch das Alter bedingten kürzen Überlebenszeit dieser Patientengruppe könnte gegebenenfalls der erneute Einsatz dieses Zytostatikum trotz der therapieassoziierten Leukämiefälle erwogen werden (Issels et al., 2010).

Wie bereits schon beim Vergleich mit den jüngeren Patienten erwähnt, zeigen Patienten, die nach erfolgreicher Operation und adjuvanter Chemotherapie im Verlauf tumorfrei blieben, die beste Prognose hinsichtlich des Überlebens. Dieser Zusammenhang weist darauf hin, dass auch bei geriatrischen Tumorpatienten ein kurativer Ansatz mithilfe einer Operation und anschließender adjuvanter Therapie nicht nur möglich, sondern bei entsprechend vorliegender Gesamtsituation, zum Beispiel Hochrisiko-Sarkom und günstiges Ergebnis im geriatrischen Assessment, indiziert ist. Dies entspricht den Empfehlungen der aktuellen Therapieleitlinien, welche das Konzept der operativen Tumorresektion in Kombination mit einer Chemotherapie und nach Möglichkeit Hyperthermie empfiehlt (ESMO and Sarcoma Network Working Group, 2014, von Mehren et al., 2014).

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnte in Bezug auf das Alter der Patienten lediglich ein leichter, nicht signifikanter Nachteil für die geriatrische Population im Vergleich mit den jüngeren Patienten verzeichnet werden. Dabei lag der Median in Bezug auf das Gesamtüberleben in der geriatrischen Population bei 44 Monaten und in der jungen Population bei 68 Monaten. Auch in der Subpopulation der Patienten, die zum Zeitpunkt des Therapiestarts keine Metastasen aufwiesen, konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen älteren und jüngeren Patienten gezeigt werden. Auf Basis dessen wird deutlich, dass das Alter geriatrischer Tumorpatienten nicht automatisch zu einem in seiner Aggressivität reduzierten Therapieplan führen darf.

Darüber hinaus muss der Umstand, dass die geriatrischen Patienten im Vergleich zu den nicht-geriatrischen Patienten häufiger wegen eines Rezidivs behandelt wurden, näher betrachtet werden. Dies darf nicht zu der

Schlussfolgerung führen, dass ältere Patienten häufiger zu Rezidiven neigen, da die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu erleiden, rein rechnerisch mit dem Alter ansteigt. Des Weiteren muss eine Vielzahl von Confoundern bei sehr langer Zeitspanne zwischen Erstdiagnose an einem anderen einkalkuliert werden.

Anhand der vorliegenden Daten wird deutlich, dass ein Ausschluss geriatrischer Tumorpatienten von der Therapie oder aus Studien allein aufgrund ihres chronologischen Alters in keiner Weise gerechtfertigt ist. Nach Freyer et al. (2005) hätten auf der Basis eines geriatrischen Assessments wohlmöglich mehr als 20% der geriatrischen Population eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten können. Im Rahmen dieser Studie wurde verdeutlicht, dass ein der Therapieplanung vorangehendes geriatrisches Assessment oftmals retrospektiv zu einer Therapieplanänderung geführt hätte (Freyer et al., 2005).

Aus diesem Grund stellt die Anwendung eines geriatrischen Assessments bei Patienten, die 65 Jahre alt und älter sind, einen essentiellen Baustein in der Therapieplanerstellung dar, der auch die Gesamtprognose verbessert (Freyer et al., 2005, Hegemann et al., 2009). Beispielsweise bezogen Freyer et al. (2005) die Komorbiditäten, die Begleitmedikation, das Ergebnis des Minimal-Mental-Tests, den Ernährungszustand sowie die Autonomie der Patienten in ihre Analyse mit ein. Zusätzlich verifizierten sie, dass ein der Therapieplanung vorangehendes geriatrisches Assessment oftmals retrospektiv zu einer Therapieplanänderung führte und die im Assessment identifizierten Defizite prognostisch wegweisend für die Endpunkte schwere Toxizität und Überleben waren (Freyer et al., 2005).

Rubinstein et al. (1991) zeigten in einer umfangreichen Metaanalyse, dass mittels geriatrischen Assessments in unterschiedlichen Settings jeweils eine deutliche Senkung der 6-Monats-Mortalität erreicht werden konnte. Dabei führte die Durchführung eines geriatrischen Assessments im stationären Rahmen zu einer Senkung der 6-Monats-Mortalität von 39%, ein geriatrisches Assessment bei dem Patienten zu Hause resultierte in einer Senkung der 6-Monats-Mortalität um 29%, und die Durchführung eines geriatrischen Assessments auf einer eigens dafür eingerichteten Station führte zu einer Senkung der 6-Monats-Mortalität um 37%. Auch konnte ein Erhalt der Eigenständigkeit der Patienten vermerkt werden (Rubenstein et al., 1991). Jedoch existieren bislang keine

geeigneten Screeningverfahren zur Identifikation der Patienten, die nicht unter vorbestehenden Defiziten leiden (Hamaker et al., 2012). Dieses Kollektiv könnte von vornherein aus dem Assessment ausgeschlossen werden, wodurch lediglich Patienten mit alltäglichen Einschränkungen in das Assessment einbezogen würden (Hamaker et al., 2012). Zur Ersteinschätzung dieser könnte beispielsweise der Charlson-Komorbiditätsindex in Kombination mit dem Mini-Mental-State-Test angewandt werden, um sowohl physische Einschränkungen, als auch bestehende kognitive Defizite geriatrischer Patienten frühzeitig zu erkennen.

Allein auf Grundlage des geriatrischen Assessments ist es möglich, den Teil der geriatrischen Patienten, dessen biologisches Alter sich vom chronologischen Alter unterscheidet, herauszufiltern und den Patienten somit eine nachhaltige, leitliniengerechte und lebensverlängernde (Perrier et al., 2012, Rossi et al., 2013, Ray-Coquard et al., 2012) Tumorthherapie zuteilwerden zu lassen.

Da das mediane Alter bei Erstdiagnose von Patienten mit Sarkomen bei 65 Jahren liegt (Rosenberg, 2013), ist es notwendig, die in ihrer Größe stetig wachsende Population geriatrischer Patienten in folgenden Studien detailliert zu charakterisieren. Nur auf diese Weise können weitere Prognose- und Risikofaktoren identifiziert und geriatrische Krebspatienten zukünftig evidenzbasiert und standardisiert behandelt werden. Ziel sollte es sein, die bislang konsequente Trennung nach Patientenalter in allen Punkten in der Onkologie zu Gunsten eines Gesamtkollektivs aufzulösen.

Die Daten sollten diesbezüglich nicht nur auf die Endpunkte des lokalprogressionsfreien, des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens bezogen werden, sondern auch hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten analysiert werden. Nur auf diese Weise wird es möglich sein, umfassende und repräsentative Leitlinien für Patienten mit Sarkomen aller Altersstufen zu erstellen.

6 Zusammenfassung

Sarkome stellen eine hochmaligne, aus bindegewebigen Strukturen entstehende Gruppe von Tumoren dar. Die leitliniengerechte Therapie der Sarkome besteht aus der operativen Entfernung in Kombination mit Chemotherapie, Radiotherapie und Hyperthermie. Die vorliegende Überlebensanalyse von 90 Sarkom-Patienten ab einem Alter von 65 Jahren verfolgt das Ziel, den wissenschaftlichen Kenntnisstand in der geriatrischen Onkologie zu festigen und zu erweitern, um geriatrischen Patienten in Zukunft eine adäquate Tumorthherapie anbieten zu können. So konnte gezeigt werden, dass die Diagnose von Metastasen vor Therapiebeginn, ein Tumor-Differenzierungsgrad von 3 und eine Tumorgroße ab 80 Millimetern tendenziell mit einem kürzeren Überleben verbunden waren. Des weiteren fiel auf, dass beinahe doppelt so viele geriatrische Patienten an einer progredienten Erkrankung unter Therapie litten im Vergleich zu den jüngeren Patienten. Eine anhaltende Tumorfreiheit nach erfolgreicher chirurgischer Tumorextirpation sowie ein Ansprechen auf die Chemotherapie bedeuteten hingegen einen Überlebensvorteil für die geriatrischen Patienten. In einem Vergleich der geriatrischen Population dieser Arbeit mit einem jüngeren Patientenkollektiv wurde deutlich, dass ein chronologisches Alter von 65 Jahren und älter zu keinem signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben führte. Um in Zukunft eine einheitliche und evidenzbasierte medizinische Behandlung geriatrischer Patienten mit Sarkomen gewährleisten zu können, ist die Durchführung eines geriatrischen Assessments und die Inkorporierung geriatrischer Patienten in die Therapieleitlinien von großer Bedeutung.

7 Anhang

7.1. Literaturverzeichnis

- AAPRO, M. & CULL, A. 1999. Depression in breast cancer patients: the need for treatment. *Ann Oncol*, 10, 627-36.
- AAPRO, M. S., CAMERON, D. A., PETTENGELL, R., BOHLIUS, J., CRAWFORD, J., ELLIS, M., KEARNEY, N., LYMAN, G. H., TJAN-HEIJNEN, V. C., WALEWSKI, J., WEBER, D. C., ZIELINSKI, C., EUROPEAN ORGANISATION FOR, R. & TREATMENT OF CANCER GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR GUIDELINES WORKING, P. 2006. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer*, 42, 2433-53.
- AL-REFAIE, W. B., HABERMANN, E. B., DUDEJA, V., VICKERS, S. M., TUTTLE, T. M., JENSEN, E. H. & VIRNIG, B. A. 2010. Extremity soft tissue sarcoma care in the elderly: insights into the generalizability of NCI Cancer Trials. *Ann Surg Oncol*, 17, 1732-8.
- ALAMANDA, V. K., SONG, Y., SHINOHARA, E., SCHWARTZ, H. S. & HOLT, G. E. 2014. Postoperative radiation boost does not improve local recurrence rates in extremity soft tissue sarcomas. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 58, 633-40.
- ASMIS, T. R., DING, K., SEYMOUR, L., SHEPHERD, F. A., LEIGHL, N. B., WINTON, T. L., WHITEHEAD, M., SPAANS, J. N., GRAHAM, B. C. & GOSS, G. D. 2008. Age and comorbidity as independent prognostic factors in the treatment of non small-cell lung cancer: a review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials. *J Clin Oncol*, 26, 54-9.
- BALDUCCI, L. 2003. Geriatric oncology. *Crit Rev Oncol Hematol*, 46, 211-20.
- BALDUCCI, L. & BEGHE, C. 2000. The application of the principles of geriatrics to the management of the older person with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 35, 147-54.
- BALDUCCI, L. & EXTERMANN, M. 2000a. Cancer and aging. An evolving panorama. *Hematol Oncol Clin North Am*, 14, 1-16.

- BALDUCCI, L. & EXTERMANN, M. 2000b. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist*, 5, 224-37.
- BALLO, M. T., ZAGARS, G. K., POLLOCK, R. E., BENJAMIN, R. S., FEIG, B. W., CORMIER, J. N., HUNT, K. K., PATEL, S. R., TRENT, J. C., BEDDAR, S. & PISTERS, P. W. 2007. Retroperitoneal soft tissue sarcoma: an analysis of radiation and surgical treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67, 158-63.
- BARALDI-JUNKINS, C. A., BECK, A. C. & ROTHSTEIN, G. 2000. Hematopoiesis and cytokines. Relevance to cancer and aging. *Hematol Oncol Clin North Am*, 14, 45-61, viii.
- BENTZ, B. G., SINGH, B., WOODRUFF, J., BRENNAN, M., SHAH, J. P. & KRAUS, D. 2004. Head and neck soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of outcomes. *Ann Surg Oncol*, 11, 619-28.
- BILLINGSLEY, K. G., BURT, M. E., JARA, E., GINSBERG, R. J., WOODRUFF, J. M., LEUNG, D. H. & BRENNAN, M. F. 1999. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg*, 229, 602-10; discussion 610-2.
- BLAUVELT, A. 1999. The role of human herpesvirus 8 in the pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Adv Dermatol*, 14, 167-206; discussion 207.
- BLAZER, D. G. 1982. Social support and mortality in an elderly community population. *Am J Epidemiol*, 115, 684-94.
- BODEN, R. A., CLARK, M. A., NEUHAUS, S. J., A'HERN J, R., THOMAS, J. M. & HAYES, A. J. 2006. Surgical management of soft tissue sarcoma in patients over 80 years. *Eur J Surg Oncol*, 32, 1154-8.
- BONVALOT, S., MICELI, R., BERSELLI, M., CAUSERET, S., COLOMBO, C., MARIANI, L., BOUZAIENE, H., LE PECHOUX, C., CASALI, P. G., LE CESNE, A., FIORE, M. & GRONCHI, A. 2010. Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control. *Ann Surg Oncol*, 17, 1507-14.
- BONVALOT, S., RIVOIRE, M., CASTAING, M., STOECKLE, E., LE CESNE, A., BLAY, J. Y. & LAPLANCHE, A. 2009. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol*, 27, 31-7.

- BRUGGMOSER, G., BAUCHOWITZ, S., CANTERS, R., CREZEE, H., EHMAN, M., GELLERMANN, J., LAMPRECHT, U., LOMAX, N., MESSMER, M. B., OTT, O., ABDEL-RAHMAN, S., SAUER, R., SCHMIDT, M., THOMSEN, A., WESSALOWSKI, R., VAN RHOON, G. & SOCIETY, E. T. C. I. T. I. W. G. H. I. T. G. C. 2011. Quality assurance for clinical studies in regional deep hyperthermia. *Strahlenther Onkol*, 187, 605-10.
- BUFFERY, D. 2016. Innovation Tops Current Trends in the 2016 Oncology Drug Pipeline. *Am Health Drug Benefits*, 9, 233-8.
- CAILLET, P., CANOUI-POITRINE, F., VOURIOT, J., BERLE, M., REINALD, N., KRYPCIAK, S., BASTUJI-GARIN, S., CULINE, S. & PAILLAUD, E. 2011. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. *J Clin Oncol*, 29, 3636-42.
- CHARLSON, M. E., POMPEI, P., ALES, K. L. & MACKENZIE, C. R. 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40, 373-83.
- CLARK, M. A., FISHER, C., JUDSON, I. & THOMAS, J. M. 2005. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med*, 353, 701-11.
- COINDRE, J. M. 2006. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med*, 130, 1448-53.
- DAVIS, A. M., O'SULLIVAN, B., TURCOTTE, R., BELL, R., CATTON, C., CHABOT, P., WUNDER, J., HAMMOND, A., BENK, V., KANDEL, R., GODDARD, K., FREEMAN, C., SADURA, A., ZEE, B., DAY, A., TU, D. & PATER, J. 2005. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol*, 75, 48-53.
- DELANEY, T. F., SPIRO, I. J., SUIT, H. D., GEBHARDT, M. C., HORNICEK, F. J., MANKIN, H. J., ROSENBERG, A. L., ROSENTHAL, D. I., MIRYOUSEFI, F., ANCIUKIEWICZ, M. & HARMON, D. C. 2003. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56, 1117-27.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GERIATRIE, D. G. F. G. U. G., BUNDESARBEITSGEMEINSCHAFT DER KLINISCH-GERIATRISCHEN EINRICHTUNGEN. 2007. Definition geriatrischer Patienten.

- DUCIMETIERE, F., LURKIN, A., RANCHERE-VINCE, D., DECOUVELAERE, A. V., PEOC'H, M., ISTIER, L., CHALABREYSSE, P., MULLER, C., ALBERTI, L., BRINGUIER, P. P., SCOAZEC, J. Y., SCHOTT, A. M., BERGERON, C., CELLIER, D., BLAY, J. Y. & RAY-COQUARD, I. 2011. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS One*, 6, e20294.
- EDGE, S. B. & COMPTON, C. C. 2010. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 17, 1471-4.
- EDMONSON, J. H., PETERSEN, I. A., SHIVES, T. C., MAHONEY, M. R., ROCK, M. G., HADDOCK, M. G., SIM, F. H., MAPLES, W. J., O'CONNOR, M. I., GUNDERSON, L. L., FOO, M. L., PRITCHARD, D. J., BUCKNER, J. C. & STAFFORD, S. L. 2002. Chemotherapy, irradiation, and surgery for function-preserving therapy of primary extremity soft tissue sarcomas: initial treatment with ifosfamide, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin plus granulocyte macrophage-colony-stimulating factor. *Cancer*, 94, 786-92.
- EISENHAUER, E. A., THERASSE, P., BOGAERTS, J., SCHWARTZ, L. H., SARGENT, D., FORD, R., DANCEY, J., ARBUCK, S., GWYTHYER, S., MOONEY, M., RUBINSTEIN, L., SHANKAR, L., DODD, L., KAPLAN, R., LACOMBE, D. & VERWEIJ, J. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45, 228-47.
- ESMO, N. G. & SARCOMA NETWORK WORKING GROUP, E. 2014. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 25 Suppl 3, iii102-12.
- EXTERMANN, M. 2000. Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*, 35, 181-200.
- EXTERMANN, M., MEYER, J., MCGINNIS, M., CROCKER, T. T., CORCORAN, M. B., YODER, J., HALEY, W. E., CHEN, H., BOULWARE, D. & BALDUCCI, L. 2004. A comprehensive geriatric intervention detects multiple problems in older breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*, 49, 69-75.
- EXTERMANN, M., OVERCASH, J., LYMAN, G. H., PARR, J. & BALDUCCI, L. 1998. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol*, 16, 1582-7.

- FARSHADPOUR, F., SCHAAPVELD, M., SUURMEIJER, A. J., WYMENGA, A. N., OTTER, R. & HOEKSTRA, H. J. 2005. Soft tissue sarcoma: why not treated? *Crit Rev Oncol Hematol*, 54, 77-83.
- FELS, F., KRAFT, J. W. & GRABENBAUER, G. G. 2010. [Geriatrics and radiation oncology. Part 1: How to identify high-risk patients and basic treatment principles]. *Strahlenther Onkol*, 186, 411-22.
- FERNER, R. E. & GUTMANN, D. H. 2002. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res*, 62, 1573-7.
- FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E. & MCHUGH, P. R. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189-98.
- FREYER, G., GEAY, J. F., TOUZET, S., PROVENCAL, J., WEBER, B., JACQUIN, J. P., GANEM, G., TUBIANA-MATHIEU, N., GISSEROT, O. & PUJADE-LAURINE, E. 2005. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. *Ann Oncol*, 16, 1795-800.
- FRIEDRICH, C., KOLB, G., WEDDING, U. & PIENTKA, L. 2003. Comprehensive geriatric assessment in the elderly cancer patient. *Onkologie*, 26, 355-60.
- GARBAY, D., MAKI, R. G., BLAY, J. Y., ISAMBERT, N., PIPERNO NEUMANN, S., BLAY, C., ZANARDI, E., BOUDOU-ROUQUETTE, P., BOZEC, L., DUFFAUD, F., BERTUCCI, F. & ITALIANO, A. 2013. Advanced soft-tissue sarcoma in elderly patients: patterns of care and survival. *Ann Oncol*, 24, 1924-30.
- GEINITZ H, L., ZIMMERMANN F, ET AL. 2003. Strahlentherapie im Alter. *Deutsches Ärzteblatt*, 100.
- GELLERMANN, J., HILDEBRANDT, B., ISSELS, R., GANTER, H., WLODARCZYK, W., BUDACH, V., FELIX, R., TUNN, P. U., REICHARDT, P. & WUST, P. 2006. Noninvasive magnetic resonance thermography of soft tissue sarcomas during regional hyperthermia: correlation with response and direct thermometry. *Cancer*, 107, 1373-82.

- GIRRE, V., FALCOU, M. C., GISSELBRECHT, M., GRIDEL, G., MOSSERI, V., BOULEUC, C., POINSOT, R., VEDRINE, L., OLLIVIER, L., GARABIGE, V., PIERGA, J. Y., DIERAS, V. & MIGNOT, L. 2008. Does a geriatric oncology consultation modify the cancer treatment plan for elderly patients? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 63, 724-30.
- GRONCHI, A., CASALI, P. G., FIORE, M., MARIANI, L., LO VULLO, S., BERTULLI, R., COLECCHIA, M., LOZZA, L., OLMI, P., SANTINAMI, M. & ROSAI, J. 2004. Retroperitoneal soft tissue sarcomas: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution. *Cancer*, 100, 2448-55.
- GRONCHI, A., LO VULLO, S., COLOMBO, C., COLLINI, P., STACCHIOTTI, S., MARIANI, L., FIORE, M. & CASALI, P. G. 2010. Extremity soft tissue sarcoma in a series of patients treated at a single institution: local control directly impacts survival. *Ann Surg*, 251, 506-11.
- GRONCHI, A., LO VULLO, S., FIORE, M., MUSSI, C., STACCHIOTTI, S., COLLINI, P., LOZZA, L., PENNACCHIOLI, E., MARIANI, L. & CASALI, P. G. 2009. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol*, 27, 24-30.
- GRONCHI, A., MICELI, R., ALLARD, M. A., CALLEGARO, D., LE PECHOUX, C., FIORE, M., HONORE, C., SANFILIPPO, R., COPPOLA, S., STACCHIOTTI, S., TERRIER, P., CASALI, P. G., LE CESNE, A., MARIANI, L., COLOMBO, C. & BONVALOT, S. 2015. Personalizing the approach to retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific patterns of failure and postrelapse outcome after primary extended resection. *Ann Surg Oncol*, 22, 1447-54.
- HAGLUND, K. E., RAUT, C. P., NASCIMENTO, A. F., WANG, Q., GEORGE, S. & BALDINI, E. H. 2012. Recurrence patterns and survival for patients with intermediate- and high-grade myxofibrosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82, 361-7.
- HAMAKER, M. E., JONKER, J. M., DE ROOIJ, S. E., VOS, A. G., SMORENBURG, C. H. & VAN MUNSTER, B. C. 2012. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*, 13, e437-44.
- HASSAN, I., PARK, S. Z., DONOHUE, J. H., NAGORNEY, D. M., KAY, P. A., NASCIMENTO, A. G., SCHLECK, C. D. & ILSTRUP, D. M. 2004. Operative management of primary retroperitoneal sarcomas: a reappraisal of an institutional experience. *Ann Surg*, 239, 244-50.

- HEGEMANN, S., SCHAFER, U., LELLE, R., WILLICH, N. & MICKE, O. 2009. Long-term results of radiotherapy in primary carcinoma of the vagina. *Strahlenther Onkol*, 185, 184-9.
- HONECKER, F. & BOKEMEYER, C. 2009. [Registries and clinical trials in geriatric oncology in Germany]. *Onkologie*, 32 Suppl 3, 14-8.
- HURRIA, A. & LICHTMAN, S. M. 2008. Clinical pharmacology of cancer therapies in older adults. *Br J Cancer*, 98, 517-22.
- HURRIA, A., TOGAWA, K., MOHILE, S. G., OWUSU, C., KLEPIN, H. D., GROSS, C. P., LICHTMAN, S. M., GAJRA, A., BHATIA, S., KATHERIA, V., KLAPPER, S., HANSEN, K., RAMANI, R., LACHS, M., WONG, F. L. & TEW, W. P. 2011. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*, 29, 3457-65.
- HUTCHINS, L. F., UNGER, J. M., CROWLEY, J. J., COLTMAN, C. A., JR. & ALBAIN, K. S. 1999. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med*, 341, 2061-7.
- ILLUMINATI, G., CECCANEI, G., PACILE, M. A., CALIO, F. G., MIGLIANO, F., MERCURIO, V., PIZZARDI, G. & NIGRI, G. 2010. Surgical outcomes for liposarcoma of the lower limbs with synchronous pulmonary metastases. *J Surg Oncol*, 102, 827-31.
- ISSELS, R. D. 2008. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer*, 44, 2546-54.
- ISSELS, R. D., LINDNER, L. H., VERWEIJ, J., WUST, P., REICHARDT, P., SCHEM, B. C., ABDEL-RAHMAN, S., DAUGAARD, S., SALAT, C., WENDTNER, C. M., VUJASKOVIC, Z., WESSALOWSKI, R., JAUCH, K. W., DURR, H. R., PLONER, F., BAUR-MELNYK, A., MANSMANN, U., HIDDEMANN, W., BLAY, J. Y. & HOHENBERGER, P. 2010. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol*, 11, 561-70.
- ITALIANO, A., MATHOULIN-PELISSIER, S., CESNE, A. L., TERRIER, P., BONVALOT, S., COLLIN, F., MICHELS, J. J., BLAY, J. Y., COINDRE, J. M. & BUI, B. 2011. Trends in survival for patients with metastatic soft-tissue sarcoma. *Cancer*, 117, 1049-54.

- JEBSEN, N. L., TROVIK, C. S., BAUER, H. C., RYDHOLM, A., MONGE, O. R., HALL, K. S., ALVEGARD, T. & BRULAND, O. S. 2008. Radiotherapy to improve local control regardless of surgical margin and malignancy grade in extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: a Scandinavian sarcoma group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71, 1196-203.
- JEMAL, A., SIEGEL, R., WARD, E., MURRAY, T., XU, J., SMIGAL, C. & THUN, M. J. 2006. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*, 56, 106-30.
- JUDSON, I., VERWEIJ, J., GELDERBLOM, H., HARTMANN, J. T., SCHOFFSKI, P., BLAY, J. Y., KERST, J. M., SUFLIARSKY, J., WHELAN, J., HOHENBERGER, P., KRARUP-HANSEN, A., ALCINDOR, T., MARREAUD, S., LITIERE, S., HERMANS, C., FISHER, C., HOGENDOORN, P. C., DEI TOS, A. P. & VAN DER GRAAF, W. T. 2014. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 15, 415-23.
- KALBE, E., KESSLER, J., CALABRESE, P., SMITH, R., PASSMORE, A. P., BRAND, M. & BULLOCK, R. 2004. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 19, 136-43.
- KARLSSON, P., HOLMBERG, E., SAMUELSSON, A., JOHANSSON, K. A. & WALLGREN, A. 1998. Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer--a Swedish population-based study. *Eur J Cancer*, 34, 2068-75.
- KASTNER, C., ARMITAGE, J., KIMBLE, A., RAWAL, J., CARTER, P. G. & VENN, S. 2006. The Charlson comorbidity score: a superior comorbidity assessment tool for the prostate cancer multidisciplinary meeting. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 9, 270-4.
- KATZ, S., FORD, A. B., MOSKOWITZ, R. W., JACKSON, B. A. & JAFFE, M. W. 1963. STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. *JAMA*, 185, 914-9.
- KOLLMANNSSBERGER, C., BRUGGER, W., HARTMANN, J. T., MAURER, F., BOHM, P., KANZ, L. & BOKEMEYER, C. 1999. Phase II study of oral trofosfamide as palliative therapy in pretreated patients with metastatic soft-tissue sarcoma. *Anticancer Drugs*, 10, 453-6.

- KRAYBILL, W. G., HARRIS, J., SPIRO, I. J., ETTINGER, D. S., DELANEY, T. F., BLUM, R. H., LUCAS, D. R., HARMON, D. C., LETSON, G. D. & EISENBERG, B. 2010. Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *Cancer*, 116, 4613-21.
- LAGENDIJK, J. J., VAN RHOON, G. C., HORNSLETH, S. N., WUST, P., DE LEEUW, A. C., SCHNEIDER, C. J., VAN DIJK, J. D., VAN DER ZEE, J., VAN HEEK-ROMANOWSKI, R., RAHMAN, S. A. & GROMOLL, C. 1998. ESHO quality assurance guidelines for regional hyperthermia. *Int J Hyperthermia*, 14, 125-33.
- LAHAT, G., DHUKA, A. R., LAHAT, S., LAZAR, A. J., LEWIS, V. O., LIN, P. P., FEIG, B., CORMIER, J. N., HUNT, K. K., PISTERS, P. W., POLLOCK, R. E. & LEV, D. 2009. Complete soft tissue sarcoma resection is a viable treatment option for select elderly patients. *Ann Surg Oncol*, 16, 2579-86.
- LAWRENCE, W., JR., DONEGAN, W. L., NATARAJAN, N., METTLIN, C., BEART, R. & WINCHESTER, D. 1987. Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann Surg*, 205, 349-59.
- LEISCHKER, H. K., F. 2009. Der ältere Patient: Diagnostik und Therapie in der Onkologie-leitliniengerecht? *Onkologie*.
- LEWIS, J. H., KILGORE, M. L., GOLDMAN, D. P., TRIMBLE, E. L., KAPLAN, R., MONTELLO, M. J., HOUSMAN, M. G. & ESCARCE, J. J. 2003. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*, 21, 1383-9.
- LIPSCHITZ, D. A. 1995. Age-related declines in hematopoietic reserve capacity. *Semin Oncol*, 22, 3-5.
- MERAN, J. G. 2001. [Conceptual and ethical questions in geriatric oncology]. *Z Gerontol Geriatr*, 34, 280-91.
- MIR, O., DOMONT, J., CIOFFI, A., BONVALOT, S., BOULET, B., LE PECHOUX, C., TERRIER, P., SPIELMANN, M. & LE CESNE, A. 2011. Feasibility of metronomic oral cyclophosphamide plus prednisolone in elderly patients with inoperable or metastatic soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer*, 47, 515-9.

- MUSSI, C., COLOMBO, P., BERTUZZI, A., COLADONATO, M., BAGNOLI, P., SECONDINO, S., NAVARRIA, P., MORENGHI, E., SANTORO, A. & QUAGLIUOLO, V. 2011. Retroperitoneal sarcoma: is it time to change the surgical policy? *Ann Surg Oncol*, 18, 2136-42.
- NEUHAUS, S. J., BARRY, P., CLARK, M. A., HAYES, A. J., FISHER, C. & THOMAS, J. M. 2005. Surgical management of primary and recurrent retroperitoneal liposarcoma. *Br J Surg*, 92, 246-52.
- O'SULLIVAN, B., DAVIS, A. M., TURCOTTE, R., BELL, R., CATTON, C., CHABOT, P., WUNDER, J., KANDEL, R., GODDARD, K., SADURA, A., PATER, J. & ZEE, B. 2002. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*, 359, 2235-41.
- OKEN, M. M., CREECH, R. H., TORMEY, D. C., HORTON, J., DAVIS, T. E., MCFADDEN, E. T. & CARBONE, P. P. 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5, 649-55.
- PARK, S.-Y., CHUNG, H. W., CHAE, S. Y. & LEE, J.-S. 2016. Comparison of MRI and PET-CT in detecting the loco-regional recurrence of soft tissue sarcomas during surveillance. *Skeletal Radiology*, 45, 1375-1384.
- PASQUALI, S., VOHRA, R., TSIMOPOULOU, I., VIJAYAN, D., GOUREVITCH, D. & DESAI, A. 2015. Outcomes Following Extended Surgery for Retroperitoneal Sarcomas: Results From a UK Referral Centre. *Ann Surg Oncol*, 22, 3550-6.
- PASSIK, S. D., DUGAN, W., MCDONALD, M. V., ROSENFELD, B., THEOBALD, D. E. & EDGERTON, S. 1998. Oncologists' recognition of depression in their patients with cancer. *J Clin Oncol*, 16, 1594-600.
- PENEL, N., BUI, B. N., BAY, J. O., CUISSOL, D., RAY-COQUARD, I., PIPERNO-NEUMANN, S., KERBRAT, P., FOURNIER, C., TAIEB, S., JIMENEZ, M., ISAMBERT, N., PEYRADE, F., CHEVREAU, C., BOMPAS, E., BRAIN, E. G. & BLAY, J. Y. 2008. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol*, 26, 5269-74.

- PENEL, N., GLABBEKE, M. V., MATHOULIN-PELISSIER, S., JUDSON, I., SLEIJFER, S., BUI, B., SCHOFFSKI, P., OUALI, M., MARREAUD, S., BROUSTE, V., DUHAMEL, A., HOHENBERGER, P. & BLAY, J. Y. 2011. Performance status is the most powerful risk factor for early death among patients with advanced soft tissue sarcoma: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) and French Sarcoma Group (FSG) study. *Br J Cancer*, 104, 1544-50.
- PERRIER, L., BUJA, A., MASTRANGELO, G., VECCHIATO, A., SANDONA, P., DUCIMETIERE, F., BLAY, J. Y., GILLY, F. N., SIANI, C., BIRON, P., RANCHERE-VINCE, D., DECOUVELAERE, A. V., THIESSE, P., BERGERON, C., DEI TOS, A. P., COINDRE, J. M., ROSSI, C. R. & RAY-COQUARD, I. 2012. Clinicians' adherence versus non adherence to practice guidelines in the management of patients with sarcoma: a cost-effectiveness assessment in two European regions. *BMC Health Serv Res*, 12, 82.
- PERVAIZ, N., COLTERJOHN, N., FARROKHAYAR, F., TOZER, R., FIGUEREDO, A. & GHERT, M. 2008. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*, 113, 573-81.
- PISTERS, P. W., LEUNG, D. H., WOODRUFF, J., SHI, W. & BRENNAN, M. F. 1996. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol*, 14, 1679-89.
- PODSIADLO, D. & RICHARDSON, S. 1991. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*, 39, 142-8.
- PREDINA, J. D., PUC, M. M., BERGEY, M. R., SONNAD, S. S., KUCHARCZUK, J. C., STADDON, A., KAISER, L. R. & SHRAGER, J. B. 2011. Improved survival after pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma. *J Thorac Oncol*, 6, 913-9.
- QUAGLIA, A., TAVILLA, A., SHACK, L., BRENNER, H., JANSSEN-HEIJNEN, M., ALLEMANI, C., COLONNA, M., GRANDE, E., GROSCLAUDE, P. & VERCELLI, M. 2009. The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening. *Eur J Cancer*, 45, 1006-16.

- RAY-COQUARD, I., MONTESCO, M. C., COINDRE, J. M., DEI TOS, A. P., LURKIN, A., RANCHERE-VINCE, D., VECCHIATO, A., DECOUVELAERE, A. V., MATHOULIN-PELISSIER, S., ALBERT, S., COUSIN, P., CELLIER, D., TOFFOLATTI, L., ROSSI, C. R. & BLAY, J. Y. 2012. Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann Oncol*, 23, 2442-9.
- REICHARDT, P., PINK, D., TILGNER, J., KRETZSCHMAR, A., THUSS-PATIENCE, P. C. & DORKEN, B. 2002. Oral trofosfamide: an active and well-tolerated maintenance therapy for adult patients with advanced bone and soft tissue sarcomas. Results of a retrospective analysis. *Onkologie*, 25, 541-6.
- ROEDER, F., LEHNER, B., SCHMITT, T., KASPER, B., EGERER, G., SEDLACZEK, O., GRULLICH, C., MECHTERSHEIMER, G., WUCHTER, P., HENSLEY, F. W., HUBER, P. E., DEBUS, J. & BISCHOF, M. 2014a. Excellent local control with IOERT and postoperative EBRT in high grade extremity sarcoma: results from a subgroup analysis of a prospective trial. *BMC Cancer*, 14, 350.
- ROEDER, F., ULRICH, A., HABL, G., UHL, M., SALEH-EBRAHIMI, L., HUBER, P. E., SCHULZ-ERTNER, D., NIKOGHOSYAN, A. V., ALLDINGER, I., KREMPIEN, R., MECHTERSHEIMER, G., HENSLEY, F. W., DEBUS, J. & BISCHOF, M. 2014b. Clinical phase I/II trial to investigate preoperative dose-escalated intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and intraoperative radiation therapy (IORT) in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma: interim analysis. *BMC Cancer*, 14, 617.
- ROSENBERG, A. E. 2013. WHO Classification of Soft Tissue and Bone, fourth edition: summary and commentary. *Curr Opin Oncol*, 25, 571-3.
- ROSSI, C. R., VECCHIATO, A., MASTRANGELO, G., MONTESCO, M. C., RUSSANO, F., MOCELLIN, S., PASQUALI, S., SCARZELLO, G., BASSO, U., FRASSON, A., PILATI, P., NITTI, D., LURKIN, A. & RAY-COQUARD, I. 2013. Adherence to treatment guidelines for primary sarcomas affects patient survival: a side study of the European CONnective Tissue CAncer NETwork (CONTICANET). *Ann Oncol*, 24, 1685-91.
- ROTHSTEIN, G. 1993. Hematopoiesis in the aged: a model of hematopoietic dysregulation? *Blood*, 82, 2601-4.
- RUBENSTEIN, L. Z., STUCK, A. E., SIU, A. L. & WIELAND, D. 1991. Impacts of geriatric evaluation and management programs on defined outcomes: overview of the evidence. *J Am Geriatr Soc*, 39, 8S-16S; discussion 17S-18S.

- RUTKOWSKI, P. & HOMPES, D. 2016. Combined Therapy of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Surg Oncol Clin N Am*, 25, 735-59.
- RUTKOWSKI, P., VAN GLABBEKE, M., RANKIN, C. J., RUKA, W., RUBIN, B. P., DEBIEC-RYCHTER, M., LAZAR, A., GELDERBLOM, H., SCIOT, R., LOPEZ-TERRADA, D., HOHENBERGER, P., VAN OOSTEROM, A. T. & SCHUETZE, S. M. 2010. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol*, 28, 1772-9.
- SAMARTZIS, D., NISHI, N., COLOGNE, J., FUNAMOTO, S., HAYASHI, M., KODAMA, K., MILES, E. F., SUYAMA, A., SODA, M. & KASAGI, F. 2013. Ionizing radiation exposure and the development of soft-tissue sarcomas in atomic-bomb survivors. *J Bone Joint Surg Am*, 95, 222-9.
- SANTOS, C. E., CORREIA, M. M., THULER, L. C., ROSA, B. R., ACCETTA, A., DE ALMEIDA DIAS, J. & DE MELLO, E. L. 2010. Compartment surgery in treatment strategies for retroperitoneal sarcomas: a single-center experience. *World J Surg*, 34, 2773-81.
- SINGER, S., DEMETRI, G. D., BALDINI, E. H. & FLETCHER, C. D. 2000. Management of soft-tissue sarcomas: an overview and update. *Lancet Oncol*, 1, 75-85.
- SMITH, M. J., RIDGWAY, P. F., CATTON, C. N., CANNELL, A. J., O'SULLIVAN, B., MIKULA, L. A., JONES, J. J. & SWALLOW, C. J. 2014. Combined management of retroperitoneal sarcoma with dose intensification radiotherapy and resection: long-term results of a prospective trial. *Radiother Oncol*, 110, 165-71.
- SMITH, T. J., KHATCHERESSIAN, J., LYMAN, G. H., OZER, H., ARMITAGE, J. O., BALDUCCI, L., BENNETT, C. L., CANTOR, S. B., CRAWFORD, J., CROSS, S. J., DEMETRI, G., DESCH, C. E., PIZZO, P. A., SCHIFFER, C. A., SCHWARTZBERG, L., SOMERFIELD, M. R., SOMLO, G., WADE, J. C., WADE, J. L., WINN, R. J., WOZNIAK, A. J. & WOLFF, A. C. 2006. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 24, 3187-205.
- STILLER, C. A., TRAMA, A., SERRAINO, D., ROSSI, S., NAVARRO, C., CHIRLAQUE, M. D. & CASALI, P. G. 2013. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer*, 49, 684-95.

- STOECKLE, E., COINDRE, J. M., BONVALOT, S., KANTOR, G., TERRIER, P., BONICHON, F. & NGUYEN BUI, B. 2001. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer*, 92, 359-68.
- STOJADINOVIC, A., YEH, A. & BRENNAN, M. F. 2002. Completely resected recurrent soft tissue sarcoma: primary anatomic site governs outcomes. *J Am Coll Surg*, 194, 436-47.
- SWEETING, R. S., DEAL, A. M., LLAGUNA, O. H., BEDNARSKI, B. K., MEYERS, M. O., YEH, J. J., CALVO, B. F., TEPPER, J. E. & KIM, H. J. 2013. Intraoperative electron radiation therapy as an important treatment modality in retroperitoneal sarcoma. *J Surg Res*, 185, 245-9.
- TANAKA, K., JOYAMA, S., CHUMAN, H., HIRAGA, H., MORIOKA, H., YOSHIKAWA, H., HOSAKA, M., TAKAHASHI, M., KUBO, T., HATANO, H., KAYA, M., TOGUCHIDA, J., NISHIDA, Y., NAGANO, A., TSUMURA, H. & IWAMOTO, Y. 2016. Feasibility and efficacy of gemcitabine and docetaxel combination chemotherapy for bone and soft tissue sarcomas: multi-institutional retrospective analysis of 134 patients. *World J Surg Oncol*, 14, 306.
- TAP, W. D., JONES, R. L., VAN TINE, B. A., CHMIELOWSKI, B., ELIAS, A. D., ADKINS, D., AGULNIK, M., COONEY, M. M., LIVINGSTON, M. B., PENNOCK, G., HAMEED, M. R., SHAH, G. D., QIN, A., SHAHIR, A., CRONIER, D. M., ILARIA, R., JR., CONTI, I., COSAERT, J. & SCHWARTZ, G. K. 2016. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet*, 388, 488-97.
- TINETTI, M. E. 1986. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*, 34, 119-26.
- TRILLING, J. S. & TANVIR, N. 1995. Selections from current literature: falls in the elderly. *Fam Pract*, 12, 482-5.
- TROVIK, C. S., BAUER, H. C., ALVEGARD, T. A., ANDERSON, H., BLOMQVIST, C., BERLIN, O., GUSTAFSON, P., SAETER, G. & WALLOE, A. 2000. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Eur J Cancer*, 36, 710-6.

- TSENG, W. W., MADEWELL, J. E., WEI, W., SOMAIAH, N., LAZAR, A. J., GHADIMI, M. P., HOFFMAN, A., PISTERS, P. W., LEV, D. C. & POLLOCK, R. E. 2014. Locoregional disease patterns in well-differentiated and dedifferentiated retroperitoneal liposarcoma: implications for the extent of resection? *Ann Surg Oncol*, 21, 2136-43.
- URANO, M., KURODA, M. & NISHIMURA, Y. 1999. For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures. *Int J Hyperthermia*, 15, 79-107.
- VAN DER GRAAF, W. T., BLAY, J. Y., CHAWLA, S. P., KIM, D. W., BUI-NGUYEN, B., CASALI, P. G., SCHOFFSKI, P., AGLIETTA, M., STADDON, A. P., BEPPU, Y., LE CESNE, A., GELDERBLUM, H., JUDSON, I. R., ARAKI, N., OUALI, M., MARREAUD, S., HODGE, R., DEWJI, M. R., COENS, C., DEMETRI, G. D., FLETCHER, C. D., DEI TOS, A. P. & HOHENBERGER, P. 2012. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 379, 1879-86.
- VAN GEEL, A. N., PASTORINO, U., JAUCH, K. W., JUDSON, I. R., VAN COEVORDEN, F., BUESA, J. M., NIELSEN, O. S., BOUDINET, A., TURSZ, T. & SCHMITZ, P. I. 1996. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *Cancer*, 77, 675-82.
- VAN GLABBEKE, M., VERWEIJ, J., JUDSON, I. & NIELSEN, O. S. 2002. Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas. *Eur J Cancer*, 38, 543-9.
- VAUPEL, P., KALLINOWSKI, F. & OKUNIEFF, P. 1989. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. *Cancer Res*, 49, 6449-65.
- VON MEHREN, M., RANDALL, R. L., BENJAMIN, R. S., BOLES, S., BUI, M. M., CASPER, E. S., CONRAD, E. U., 3RD, DELANEY, T. F., GANJOO, K. N., GEORGE, S., GONZALEZ, R. J., HESLIN, M. J., KANE, J. M., 3RD, MAYERSON, J., MCGARRY, S. V., MEYER, C., O'DONNELL, R. J., PAPPO, A. S., PAZ, I. B., PFEIFER, J. D., RIEDEL, R. F., SCHUETZE, S., SCHUPAK, K. D., SCHWARTZ, H. S., VAN TINE, B. A., WAYNE, J. D., BERGMAN, M. A. & SUNDAR, H. 2014. Soft tissue sarcoma, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw*, 12, 473-83.
- WEDDING, U. 2013. [Geriatric assessment prior to oncological therapy]. *Urologe A*, 52, 827-31.

- WEITZ, J., ANTONESCU, C. R. & BRENNAN, M. F. 2003. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol*, 21, 2719-25.
- WENISCH, C., PATRUTA, S., DAXBOCK, F., KRAUSE, R. & HORL, W. 2000. Effect of age on human neutrophil function. *J Leukoc Biol*, 67, 40-5.
- WINGO, P. A., RIES, L. A., ROSENBERG, H. M., MILLER, D. S. & EDWARDS, B. K. 1998. Cancer incidence and mortality, 1973-1995: a report card for the U.S. *Cancer*, 82, 1197-207.
- WITTEKIND, C. 2010. [2010 TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors]. *Pathologe*, 31, 331-2.
- WOLDEN, S. L., ANDERSON, J. R., CRIST, W. M., BRENEMAN, J. C., WHARAM, M. D., JR., WIENER, E. S., QUALMAN, S. J. & DONALDSON, S. S. 1999. Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. *J Clin Oncol*, 17, 3468-75.
- WOLL, P. J., REICHARDT, P., LE CESNE, A., BONVALOT, S., AZZARELLI, A., HOEKSTRA, H. J., LEAHY, M., VAN COEVORDEN, F., VERWEIJ, J., HOGENDOORN, P. C., OUALI, M., MARREAUD, S., BRAMWELL, V. H. & HOHENBERGER, P. 2012. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 13, 1045-54.

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.	Multimodales Therapiekonzept des Sarkomzentrums München (SarkUM). CHT=Chemo-Hyperthermie-Therapie (nach (Issels et al., 2010))	23
Abbildung 2.	Anteil der Patienten (in %), der eine bestimmte Anzahl von Chemotherapie-Zyklen (1-9) bzw. Hyperthermie-Behandlungen (1-18) erhielt.....	39
Abbildung 3a.	Prozentuale Dosisreduktionen von Doxorubicin, Ifosfamid und Etoposid im untersuchten Patientenkollektiv.....	45
Abbildung 3b.	Durchschnittlich applizierte Dosis pro Zyklus von Doxorubicin, Ifosfamid und Etoposid der mit EIA behandelten Patienten.....	46
Abbildung 3c.	Durchschnittlich applizierte Dosis pro Zyklus von Doxorubicin und Ifosfamid der mit AI-G behandelten Patienten.....	46
Abbildung 3d.	Durchschnittlich applizierte Dosis pro Zyklus von Doxorubicin und Ifosfamid der mit AI 60/6 und AI 60/9 behandelten Patienten.....	47
Abbildung 4.	Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Geschlechts auf das LPFS, das PFS und das OS.....	48
Abbildung 5.	Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Body Mass Index (BMI) auf das LPFS, das PFS und das OS.....	48
Abbildung 6.	Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss der Sarkom-Entität auf das auf das LPFS, das PFS und das OS.....	49
Abbildung 7a.	Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Differenzierungsgrades auf das LPFS, das PFS und das OS.....	50
Abbildung 7b.	Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Differenzierungsgrades G2 vs G3 auf das LPFS, das PFS und das OS.....	50
Abbildung 8.	Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss der Tumorgröße auf das LPFS, das PFS und das OS.....	51

Abbildung 9. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss der Tumorlokalisation auf das LPFS, das PFS und das OS.....	51
Abbildung 10. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Metastasen-Status zu Therapiebeginn auf das LPFS, das PFS und das OS.....	52
Abbildung 11. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Faktors Erstdiagnose versus Rezidiv auf das LPFS, das PFS und das OS.....	53
Abbildung 12a. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Chemotherapie-Regimes auf das LPFS, das PFS und das OS.....	53
Abbildung 12b. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss der Chemotherapie-Regime EIA vs. AI auf das LPFS, das PFS und das OS.....	54
Abbildung 13. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss der Anzahl der Chemotherapiezyklen auf das LPFS, das PFS und das OS.....	55
Abbildung 14. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss der Anzahl der Hyperthermie-Behandlungen auf das LPFS, das PFS und das OS.....	55
Abbildung 15a. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Therapieansprechens auf das LPFS, das PFS und das OS.....	56
Abbildung 15b. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Therapieansprechens (CR+PR+SD vs. PD) auf das LPFS, das PFS und das OS.....	56
Abbildung 15c. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Therapieansprechens (NED) auf das LPFS, das PFS und das OS.....	57
Abbildung 16. Prozentuale Verteilung des radiologischen Therapieansprechens im geriatrischen Patientenkollektiv im Vergleich zum nicht-geriatrischen Patientenkollektiv.....	58
Abbildung 17. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Patientenalters auf das LPFS, das PFS und das OS.....	63
Abbildung 18. Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Patientenalters der Patienten ohne Metastasen zu Therapiebeginn auf das LPFS, das PFS und das OS.....	64

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Subentitäten der Weichteilsarkome beim Erwachsenen (Ducimetiere et al., 2011, Lawrence et al., 1987)	7
Tabelle 2. Die TNM Klassifikation der American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der International Union against Cancer (UICC)	9
Tabelle 3. RECIST-Kriterien (nach (Eisenhauer et al., 2009))	11
Tabelle 4. Lokalkontrollraten mit/ohne additive Radiotherapie (RT) in verschiedenen Subgruppen des Extremitätensarkoms (nach (Jebsen et al., 2008)).....	16
Tabelle 5. Der ECOG Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) (Oken et al., 1982).....	25
Tabelle 6. Komorbiditäten nach Charlson (Kastner et al., 2006)	26
Tabelle 7. Der Charlson-Komorbiditätsindex nach (Kastner et al., 2006).....	26
Tabelle 8. Kriterien der geriatrischen Onkologie (Meran, 2001)	28
Tabelle 9. Der Karnofsky Index (Karnofsky DA et al., 1949).....	30
Tabelle 10. Vorschlag für ein Geriatrisches Assessment nach (Friedrich et al., 2003).....	32
Tabelle 11. Erhobene Parameter.....	36
Tabelle 12. Dosierung der Zytostatika in den Regimen EIA, AI60/6 und AI-G (Issels et al., 2010).....	38
Tabelle 13. Verteilung des radiologischen Ansprechens.....	40
Tabelle 14. Charakterisierung der Population.....	40
Tabelle 15. Gegenüberstellung der geriatrischen und der jungen Population.....	59

7.4 Das geriatrische Assessment (Fels et al., 2010)

Barthel-Index: körperliche Selbstversorgungsfähigkeit

Kurzbeschreibung	Instrument zur Messung der Fähigkeit zur körperlichen Selbstversorgung im Alltag
	Insgesamt sind 0–100 Punkte erreichbar
Durchführung	Einstufung nach konkreter Verhaltensbeobachtung (in der Regel über mindestens 24 h)
Interpretation	0–30 Punkte: weitgehend pflegeabhängig 35–80 Punkte: hilfsbedürftig 85–95 Punkte: punktuell hilfsbedürftig 100 Punkte: Zustand kompletter Selbstständigkeit in den zugrundeliegenden Itembereichen und bezogen auf den jeweiligen Untersuchungskontext
Vorzüge	Relativ einfache und schnelle Erhebung, kein spezifisches Instrumentarium erforderlich An Pflegekräfte delegierbar
Einschränkungen	Unter Zugrundelegung der Einzelitems geeignet für Verlaufskontrollen Aussagekraft des Summenscores insbesondere für die Einzelfallbewertung begrenzt Erhebung ist in begrenztem Umfang auch abhängig von Kontextfaktoren

Timed „Up&Go“-Test: Mobilität

Kurzbeschreibung	Performance-Test zur Mobilitätsmessung
Durchführung	Aufstehen aus dem Sitz, 3 m hin- und

	zurückgehen, hinsetzen
	Ohne Fremdhilfe, Hilfsmittel erlaubt (z. B. Gehwagen, Stock)
Interpretation	<p>Messung der Zeit</p> <p>≤ 10 s: Alltagsmobilität uneingeschränkt</p> <p>11–19 s: geringe Mobilitätseinschränkung, in der Regel noch ohne Alltagsrelevanz</p> <p>20–29 s: abklärungsbedürftige, funktionell relevante Mobilitätseinschränkung</p> <p>≥ 30 s: ausgeprägte Mobilitätseinschränkung, in der Regel Interventions-/Hilfsmittelbedarf</p>
Vorzüge	Einfache Durchführung, unmittelbare Anschaulichkeit, delegierbar
Einschränkungen	<p>Setzt grundsätzlich selbstständiges Aufstehen voraus</p> <p>Fortschritte beim Gehen, solange das Aufstehen nicht selbstständig möglich ist, nicht darstellbar</p>

Mini-Mental-Status-Test: Kognition

Kurzbeschreibung	Gemischtes Assessment zur Feststellung kognitiver Defizite
Durchführung	Interview und Handlungsaufgaben; auf ungestörtes Setting achten
Interpretation	<p>24–30 Punkte: keine oder leichte kognitive Funktionseinschränkung</p> <p>17–23 Punkte: mittlere kognitive Funktionseinschränkung</p> <p>0–16 Punkte: schwere kognitive Funktionseinschränkung</p>
Vorzüge	Hoher Bekanntheitsgrad, relativ einfache Erhebung
Einschränkungen	Geringe Sensitivität für frühe Formen

	kognitiver Beeinträchtigung; für kurzfristige Verlaufskontrollen nicht geeignet (Lerneffekt); Ergebnisse alters- und bildungsabhängig, ausreichendes Hör- und Sehvermögen erforderlich; keine alters- bezogene Normierung
--	---

Geriatrische Depressionsskala: Emotionalität

Kurzbeschreibung	Befragungsinstrument zur Erfassung depressiver Störungen
Durchführung	Es empfiehlt sich zwecks möglichst spontaner Beantwortung der 15 Fragen, diese dem Patienten zügig vorzulesen und ihn zu bitten, spontan zu äußern, ob er die jeweilige Aussage für sich als „eher zutreffend“ oder als „eher nicht zutreffend“ einstufen würde; auf störungsfreies Setting achten
Interpretation	0–5 Punkte: unauffällig ≥ 6 Punkte: depressive Störung wahrscheinlich
Vorzüge	Einfache Erhebung
Einschränkungen	Bei Demenz nicht einsetzbar Gutes Eingehen auf Patienten erforderlich, um spontane Antworten sicherzustellen

Mini Nutritional Assessment: Ernährung

Kurzbeschreibung	Erfassungsbogen zur Ernährungssituation von Menschen ≥ 65 Jahre, erfasst primär Unter- und Mangelernährung Zweistufiger Aufbau: Voranamnese mit sechs Items (A–F), maximal 14 Punkte; Anamnese mit weiteren zwölf Items (G– R), von denen zwei anthropometrische Messungen (Oberarmumfang und Wadenumfang) umfassen, maximal 16 Punkte
------------------	---

Durchführung	Zunächst Durchführung der Voranamnese. Werden ≥ 12 Punkte erreicht (normaler Ernährungszustand), kann die Befragung beendet werden, liegt das Ergebnis der Voranamnese bei < 12 Punkten, wird die Anamnese fortgesetzt
Interpretation	Maximal sind 30 Punkte zu erreichen 17–23,5 Punkte: Risikobereich für Unterernährung < 17 Punkte: schlechter Ernährungszustand
Vorzüge	Einfache Durchführung, delegierbar
Einschränkungen	Keine

Sozialfragebogen nach Nikolaus: Sozialassessment

Kurzbeschreibung	Relativ umfänglicher Erfassungsbogen zur sozialen Situation, Erfassung wesentlicher personen- und umfeldbezogener Kontextfaktoren: Angaben zu sozialen Kontakten und Unterstützung, Aktivitäten, wirtschaftlichen Verhältnissen und zur Wohnsituation
Durchführung	Fragen in offener Form stellen; nur wenn Antworten den vorgegebenen Kategorien nicht eindeutig zugeordnet werden können, sollte eine Festlegung auf die angegebenen Antwortmöglichkeiten erfolgen
Interpretation	Maximal sind 25 Punkte zu erreichen Ab 17 Punkten besteht dringender Anlass, die soziale Gesamtsituation zu klären, z. B. durch Einschaltung des Sozialdienstes
Vorzüge	Einfache Durchführung, delegierbar
Einschränkungen	Das Instrument geht einerseits mit relativ hohem Erhebungsaufwand

	<p>sehr ins Detail, ist dennoch in der Regel für die Lösung konkreter patientenbezogener Probleme nicht ausreichend, so dass hierfür meist noch eine weitergehende spezifische Anamnese (beispielweise durch den Sozialdienst) erforderlich ist</p> <p>Festlegung eines summenscorebezogenen Cut-off-Werts erscheint im Hinblick auf die Heterogenität der Erhebungsbereiche zweifelhaft</p>
--	--

7.5 Einschlusskriterien der EORTC-Studie (nach (Issels et al., 2010))

Patientenalter	18-70 Jahre
Erkrankung	Erwachsenensarkom
Tumor-Differenzierungsgrad	2 oder 3
Tumordurchmesser	≥ 5 cm
Tumortiefe	tief
Metastasenstatus	Keine Fernmetastasen
Erstdiagnose und Rezidivdiagnose	
Falls Patient operiert wurde durfte dies höchstens 8 Wochen vor Therapiebeginn stattgefunden haben	

7.6 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. Eric Kampmann, der mir bei Fragen rund um meine Dissertation zu jeder Tages-und Nachtzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Sein Engagement und seine sowohl fachliche als auch emotionale Unterstützung diesbezüglich waren außergewöhnlich.

Darüber hinaus möchte ich meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. Lars Lindner, Oberarzt der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am Klinikum Großhadern und Leiter der Abteilung für Hyperthermie, herzlich für die Bereitstellung des interessanten und fesselnden Themas meiner Dissertation danken. An dieser Stelle gilt mein ausdrücklicher Dank auch Herrn Professor Hiddemann, ehemaliger Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am Klinikum Großhadern, für die Möglichkeit, meine Dissertation an seiner Klinik verfassen zu können.

Überdies möchte ich mich bei Bernhard Ismann, Gesa Schuebbe, Nelli Dieterle und Anke Roth für ihre geduldigen Ratschläge und ihre Unterstützung, besonders in Bezug auf die Nutzung der Datenbank und die Literaturrecherche, bedanken.

Meinen Eltern danke ich für ihre oftmals notwendigen motivierenden Worte und ihr offenes Ohr. Und dafür, dass sie mir während ihrer Reise unser Haus in Köln inklusive aufgefüllter Essensvorräte zur Verfügung stellten, sodass ich mich dort voll und ganz auf das Schreiben meiner Dissertation konzentrieren konnte.

Zu guter Letzt gilt mein Dank meinem Freund Pascal, meinen Schwestern Clara und Kathrin, meinen Freunden, insbesondere Lena, Marcus, Katharina, Julius und Angelina und schließlich meiner Großmutter. Sie haben mich mit Humor und Verständnis durch den Prozess der Dissertation begleitet und mich mithilfe ihrer kulinarischen Künste vor dem Verhungern bewahrt.

Eidesstattliche Versicherung

Gennen, Julia Helga Lore

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Retrospektive Auswertung zur Therapie geriatrischer Patienten mit Sarkomen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Hamburg, den 09.02.2019

Ort, Datum

Julia Gennen

Unterschrift Doktorandin/Doktorand